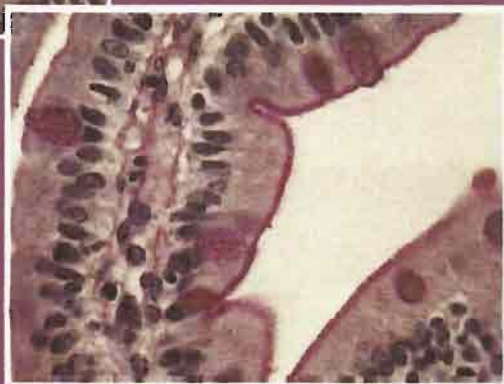


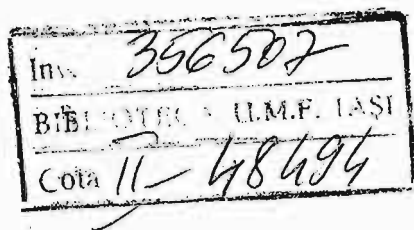
HISTOLOGIE SPECIALĂ



11-48/01

Cornelia AMĂLINEI

HISTOLOGIE SPECIALA



BIBLIOTECA U.M.F. IASI



BARCOD: 0962172388

Ed. JUNIMEA

IASI - 2005

Referenți științifici:

Prof. Dr. Doc. **Gioconda Dobrescu**

Prof. Dr. **Coriolan Cotuțiu**

Capitolul 8 - **Aparatul genital feminin** a fost realizat în colaborare
cu Asist. univ. dr. **Balan Raluca**

Tehnoredactare computerizată:
ing. **Gabriela Covatariu**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
AMĂLINEI, CORNELIA

Histologie specială / Cornelia Amălinei – Iași:
Junimea, 2005

ISBN 973-37-1060-1

611-018

CUPRINS

Introducere	5
Cap. 1 Aparatul cardio-vascular	7
Cap. 2 Sistemul imun	28
Cap. 3 Sistemul endocrin	75
Cap. 4 Aparatul digestiv - Tractul digestiv	105
Cap. 5 Aparatul digestiv - Glande anexe ale tractului digestiv	145
Cap. 6 Aparatul respirator	179
Cap. 7 Sistemul excretor	197
Cap. 8 Aparatul genital feminin	216
Cap. 9 Aparatul genital masculin	284
Cap. 10 Sistemul tegumentar	313
Abreviar	345
Bibliografie	349

INTRODUCERE

Histologia cuprinde două mari capitole: **Histologia generală** care studiază structura țesuturilor fundamentale și **Histologia specială** care continuă studiul modalităților variate în care țesuturile se îmbină pentru a crea organe independente și apoi sisteme complexe, cu interacțiuni multiple.

În cadrul Histologiei speciale am abordat următoarele capitole: Aparatul cardio-vascular, Sistemul imun, Sistemul endocrin, Aparatul digestiv- Tractul digestiv și Glandele anexe ale tractului digestiv, Aparatul respirator, Sistemul excretor, Aparatul genital feminin, Aparatul genital masculin și Sistemul tegumentar.

Datele prezentate realizează introducerea celor mai recente noțiuni din literatura de specialitate, încercând armonizarea lor cu aspectele tradiționale histologice, constatându-se că, de-a lungul timpului, sunt reluate noțiuni care păreau depășite sau metodele moderne de cercetare aduc explicații suplimentare ale unor aspecte care au ridicat semne de întrebare sau au născut controverse în rândul histologilor.

De asemenea, cartea dorește să introducă cititorul din sfera normalului în cea a patologiei, apelându-se la câteva noțiuni introductive de Anatomie patologică amintite în fiecare capitol, demonstrând dacă mai era necesar că Științele fundamentale, respectiv Histologia, stau la baza înțelegerii mecanismelor etiopatogenice ale diverselor afecțiuni, a aspectelor definitorii de diagnostic morfologic, corelat intim cu cel clinic.

Histologia stabilește o legătură inseparabilă cu alte Discipline denumite „preclinice” pentru care ar fi mai corect termenul de „fundamentale”, între acestea numărându-se Biologia moleculară, Genetica, Imunologia, Biochimia, Fiziologia, Microbiologia și Fiziopatologia. Din această enumerare reiese o altă dimensiune a Histologiei moderne, al cărei concept s-a modificat de-a lungul timpului, în prezent fiind introdus termenul de Histologie moleculară.

Noul concept al Histologiei moleculare atestă implicațiile deosebite ale cercetării științifice medicale, în care *primum movens* îl ocupă Biologia moleculară. Datele valoroase aduse de tehnicile moleculare, sunt suplimentate prin cele conexe din Genetică și Imunologie. Se constată astfel că Histologia a devenit un carrefour al științelor fundamentale, fapt ilustrat de apelul realizat la aceste date, în diverse capitole ale lucrării de față. Adesea este dificil a trasa o limită, fără a depăși explicarea contextului

necesar înțelegerii aspectelor histologice fin corelate modificărilor asociate unor sindroame ereditare, unor boli autoimune sau tumorale.

Aceste legături intrinseci între științele enumerate creează premisele realizării unor cursuri integrate, în care să primeze elucidarea tuturor aspectelor care permit înțelegerea unor afecțiuni și care stabilesc coordonatele terapiei adecvate. Din păcate adeseori mijloacele terapeutice sunt inefficiente în patologia menționată anterior, fapt care stimulează în continuare eforturile cercetării științifice în domeniu, în speranța descoperirii de noi ținte și mijloace terapeutice.

În histogeneză, diferențiere, maturare și menținerea integrității morfo-funcționale a diverselor organe este necesară o balanță între proliferare și apoptoză. Apoptoza, ca un proces de moarte celulară programată, diferită de necroză, a fost relativ recent introdusă ca noțiune și mai intens studiată, datorită implicării sale nu doar într-o serie de aspecte fiziologice, ci și într-o serie de procese patologice, dintre care cele neoplazice dețin o pondere importantă. Dezechilibrele create între sistemul de gene pro-apoptotice și cel al genelor anti-apoptotice, constituie baza apariției unor procese tumorale, în care se remarcă o înclinare a balanței în favoarea fenomenelor anti-apoptotice. Reversibilitatea procesului nu permite doar elucidarea unor aspecte din carcinogeneză, ci și deschide noi perspective privind aplicabilitatea practică, prin stimularea apoptozei având ca țintă celulele tumorale.

În condițiile progreselor remarcabile din domeniul cercetării științifice, asistăm nu doar la introducerea noțiunilor de Histologie moleculară, ci și a celor de Anatomie patologică moleculară, ca bază a unor noi concepte și clasificări, în care markerii moleculari dețin supremația asupra celor morfologice în precizarea diagnosticului pozitiv, diferențial, indicațiilor terapeutice și stabilirea prognosticului.

Sperând că datele din această lucrare sunt utile atât studenților, cât și medicilor din diverse arii de activitate care doresc să-și reînnoiască cunoștințele, adresez un apel cititorilor să descopere lumea fascinantă a Histologiei, ca bază a unor importante descoperiri științifice.

Autoarea

APARATUL CARDIO- VASCULAR

Aparatul cardio- vascular este structurat în trei compartimente:

- Compartimentul **central**, reprezentat de **inimă**;
- Compartimentul de **distribuție** a sângelui, reprezentat de **artere** și de **colectare** și **retur** la inimă, reprezentat de **vene**/ de colectare a limfei și drenaj spre vene, reprezentat de vasele limfatice,
- Compartimentul **microcirculației**, reprezentat de vase de calibru redus care au capacitatea de a realiza schimburi cu restul organelor, fără necesitatea unor soluții de continuitate.

HISTOGENEZĂ

Din mezenchimul embrionar apar insule angioformatoare care, prin perforare, alungire și anastomozare vor constitui o rețea vasculară incipientă. Din aceasta, prin înmugurire se vor forma totalitatea vaselor.

La nivelul toracelui, din mezoblastul precordial ia naștere inima.

Datorită acumulării de lichide în matricea extracelulară se inițiază formarea unor fante tapetate de epitelii care vor realiza vasele limfatice.

Histogeneza Sistemului circulator se află sub controlul unui determinism genetic, pentru vasele mari și a unui perigenetic, de natură hemodinamică, umorală și nervoasă, pentru restul vaselor.

STRUCTURĂ HISTOLOGICĂ GENERALĂ

Exceptând capilarele, componentele Aparatului cardio-vascular sunt structurate în trei tunici concentrice care, dinspre interior spre exterior, sunt:

- Intima, alcătuită din endoteliu/ endocard și țesut subendotelial/ subendocardic;
- Media, musculo-conjunctivă, reprezentată de mușchi netezi/ miocard;

- Adventice/ pericard-epicard.

CORDUL

Cordul este un organ dublu-lipit, muscular, cavitat, cu funcție de pompă, care suferă contracții ritmice automate, trimițând sângele în două mari sisteme: marea circulație, prin care sângele oxigenat ajunge la organe și mica circulație, prin care sângele venos ajunge la plămâni.

STRUCTURĂ HISTOLOGICĂ

Endocardul, tunica internă a cordului este împărțit în:

- **Parietal**, care tapetează atrile și ventriculii;
- **Valvular**, care tapetează valvele atrio-ventriculare.

Endocardul este compus din epiteliu simplu pavimentos, de tip endoteliu. Între celulele vecine se descriu joncțiuni de aderență.

Subdiacent se dispune un strat subendocardic, cu grosime inversă față de cea a miocardului învecinat. Țesutul subendocardic este reprezentat de țesut conjunctiv, bogat în elemente nervoase și vasculare, fiind mai bogat în fibre elastice imediat sub endoteliu și mai lax, cu mai multe vase, în porțiunea profundă, conținând în această porțiune, la nivel ventricular și elemente ale sistemului de conducere.

Valvele atrio- ventriculare reprezintă pliuri endocardice, cu următoarea histoarhitectonie:

- *Spongiosa* cu fața *arterialis* și cea *auricularis*, tapetate de endoteliu;
- marginile libere sunt mai îngroșate;
- fețele ventriculare (*ventricularis*) sunt tapetate de endoteliu, pe acestea se atașează **cordajele tendinoase** (alcătuite din fascicule fine de collagen tip I, tapetate de endocard) și se continuă cu **mușchii pilieri**;
- *fibrosa* (miezul) este alcătuită din țesut conjunctiv dens semiordonat, fără elemente vasculare, nutriția sa realizându-se

prin difuziune din cavitățile cardiace; se constată prezența capilarelor doar la baza lor de inserție pe miocard;

- baza se continuă cu scheletul fibros al miocardului.

În cazul unor infecții ale endocardului, denumite **endocardite**, pot apare **stenoze** sau retracții și deformări care conduc la **insuficiențe valvulare**.

Boala reumatismală cardiacă reprezintă o sechelă a reumatismului articular acut (după infecții streptococice), manifestându-se prin fibrozarea cicatrizantă a valvelor, cu reducerea elasticității acestora. Se determină astfel incompetența valvulară (insuficiență) și stenoza. Aceste afecțiuni se manifestă mai ales la valvele mitrală și aortică.

Valvele sigmoide sunt mai mici, cu aspect de “cuib de rândunică” sau cupă, formă adecvată împiedicării refluxului. Aceste valve sunt mai îngroșate la marginea liberă și nu prezintă cordaje. Din punct de vedere al aspectelor patologice, pot suferi și ele stenoze și insuficiențe.

Tetralogia Fallot reprezintă o malformație congenitală care cuprinde defecte ale septului interventricular, hipertrofia ventricolului drept datorită îngustării arterei pulmonare sau a valvei sale și transpoziția aortei (dextrapoziție).

Scheletul fibros al inimii este compus din următoarele elemente:

- **interstițiul**, realizat de țesut conjunctiv lax;
- **patru inele fibroase**, unite prin:
- **trigonul fibro-condroid** care separă complet musculatura contractilă atrială de cea ventriculară.

Miocardul prezintă celule contractile, elemente ale sistemului excito-conductor și celule mio-endocrine, descrise pe larg în cadrul Țesutului muscular.

Boala ischemică cardiacă sau coronariană reprezintă ATS coronariană cu reducerea aprovizionării miocardului cu sânge, conducând la Angina Pectorală, IM, CPI sau moartea subită cardiacă.

Pericardul este structurat în următoarele componente:

- **epicardul** sau **fața viscerală** este alcătuit din mezoteliu susținut de un țesut conjunctiv lax bine vascularizat; prin reflectarea acestei tunici la baza vaselor mari ia naștere;
- **fața parietală** care este compusă din mezoteliu și un țesut conjunctiv submezotelial dens semiordonat, bogat în collagen tip I, care îi conferă rezistența și inextensibilitatea;
- **cavitatea** dintre cele 2 foițe conține aproximativ 50 ml de fluid de tip interstițial care funcționează ca lubrefiant.

În cazul unor procese inflamatorii, se produce vasodilatație, cu creșterea cantității de fluid și a Fibrinogenului, apărând o pericardită. Inițial se produce o pericardită seroasă care devine sero- fibrinoasă și ulterior fibrinoasă. Datorită extensiei, terminațiile nervoase senzoriale sunt stimulate, determinând durere. Clinic, se înregistrează apariția frecăturii pericardice la auscultația cordului.

SISTEMUL CIRCULATOR

Sistemul circulator este compus din 2 mari sisteme:

- sistemul vaselor sanguine;
- sistemul vaselor limfatice.

Sistemul vaselor sanguine

Sistemul vaselor sanguine este compus din:

- **artere**, vase eferente din inimă, ce devin mai mici pe măsură ce se ramifică, având funcția de a transporta sângele cu nutrimente și oxigen către țesuturi;
- **capilare**, sub forma unei rețele difuze de tubuli fini care se anastomozează și prin a căror pereți se realizează schimburile sânge-țesut;
- **vene**, către care converg capilarele, realizând un sistem de canale progresiv mai largi care conduc produșii de catabolism către inimă (cu excepția venelor pulmonare).

Sistemul limfatic

Sistemul limfatic cuprinde o rețea de capilare limfatice, sub formă de tubuli în fund de sac care se anastomozează pentru a forma vase din ce în ce mai mari care se termină în ductul toracic sau în trunchiul limfatic drept și de aici drenează în venele mari din vecinătatea cordului; îndeplinesc funcția de a înapoia sângelui fluidul din spațiile tisulare și, alături de organele limfoide, participă la circulația limfocitelor.

Structura generală a vaselor

Structura generală a vaselor se încadrează în tiparul celor 3 tunici concentrice descrise, care sunt, de la interior spre exterior, următoarele:

- **Intima** cuprinde 3 elemente componente:
 - **endoteliul** situat pe o lamină bazală, cu un turnover ridicat (1% pe zi);
 - **țesutul subendotelial** (lipsește la vasele de calibru redus), alcătuit din țesut conjunctiv lax, care poate conține și celule musculare netede cu o dispoziție longitudinală;
 - **limitanta elastică internă (LEI)** (numai la artere), alcătuită din fibre elastice fuzionate, cu fenestrații care permit difuziunea substanțelor nutritive;
- **media** (absentă la capilare), alcătuită din straturi concentrice de celule musculare netede dispuse helicoidal, alături de o cantitate variabilă de fibre elastice, uneori organizate în lamele, fibre de reticulină, proteoglicani; celulele musculare netede reprezintă sursa matricei extracelulare; media este delimitată de **limitanta elastică externă (LEE)**, cu o structură similară LEI;
- **adventicea**, reprezentată de țesut conjunctiv bogat în fibre de collagen tip I, fibre elastice, cu dispoziție longitudinală, devenind în mod gradual continuu cu țesutul conjunctiv înconjurător; în vasele mari, acest strat conține și vase, **vasa vasorum**, care se ramifică profund în adventice și partea externă a mediei, pe care le aprovizionează cu substanțe nutritive (grosimea mare a peretelui vascular împiedică difuziunea la distanță dinspre

lumen); *vasa vasorum* sunt mai numeroase în vene (transportă sânge mai puțin oxigenat și sărac în substanțe nutritive); ele iau naștere fie din ramuri ale arterei pe care o aprovizionează, fie din vasele din vecinătate; capilarele limfatice pot penetra media venelor; în artere, vasele limfatice se găsesc doar în adventice deoarece presiunea mare tinde să colabeze limfaticele; la exterior sunt dispuse pericite la nivelul capilarelor și a venulelor (în special a venulelor postcapilare).

Inervația

Inervația vaselor care conțin fibre musculare în perete se datorează unei rețele de fibre nervoase nemielinizate simpatice (nervi vasomotori), realizând *nervi vascularis*. Noradrenalina prezintă un efect vasoconstrictor, difuzând câțiva μm către medie, stimulul transmițându-se prin joncțiuni gap. La nivelul venelor, se găsesc numeroase terminații nervoase în adventice și în medie dar mai puține la nivelul arterelor.

Arterele din mușchiul scheletal conțin terminații nervoase colinergice vasodilatatorii.

Terminațiile nervoase aferente (structuri senzoriale) din artere se împart în:

- baroreceptori;
- chemoreceptori.

Baroreceptorii

Baroreceptorii sunt reprezentați de 2 structuri:

- **sinusul carotidian** reprezintă o dilatație mică, imediat sub bifurcația carotidei primare, în care media este subțiată, adventicea este groasă cu numeroase terminații nervoase libere ale nervului IX; la presiune sau compresiune, se determină reflex modificarea ritmului cardiac;
- **arcul aortic** prezintă o structură și o funcție similară.

Chemoreceptorii

Chemoreceptorii sunt reprezentați de 2 structuri:

- **corpusculul carotidian** este dispus la bifurcația carotidei, are dimensiuni de 3/5 mm, fiind alcătuit din celule cu tinctorialitate redusă (celulele glomice), într-o stromă foarte intens vascularizată; celulele glomice sunt de 2 tipuri:
 - **celule tip 1**, de formă aproximativ rotundă sau ovalară, cu prelungiri discrete, în contact cu alte celule de tip 1, dispuse în strânsa vecinătate a capilarelor; subtipurile celulare sunt:
 - 1a prezintă vezicule mari și numeroase, cu catecolamine și peptide biologic active;
 - 1b prezintă vezicule mici;
 - **celule tip 2** sunt celule tectale care înconjură celulele de tip 1, putând fi comparate cu celulele de tip glial; prezintă prelungiri lameliforme lungi care învelesc celulele de tip 1.

Inervația se realizează prin ramuri din nervul IX. Ultrastructura este similară presinapselor.
- **corpusculul aortic** se găsește între carotida dreaptă și subclaviculară, pe dreapta și în vecinătatea subclavicularii, pe stânga, având o structură și ultrastructură asemănătoare corpusculului carotidian.

Arterele

Toate vasele care pleacă de la inimă sunt artere. Ele sunt conducte multiplu și progresiv ramificate și pot fi clasificate pe criteriu dimensional în:

- **mari, de conducere sau elastice** (Aorta și ramurile sale mari, subclaviculară, carotida comună, iliaca și arterele pulmonare);
- **medii, de distribuție sau musculare sau numite** (arterele viscerelor, cum ar fi coronarele, renala);
- **mici** (cele mai frecvente pe preparatele microscopice din diverse organe, cu diametru sub 2 mm), subdivizate în:
 - **arteriole mari;**
 - **arteriole mici.**

Structură histologică

Arterele sunt alcătuite din trei tunici concentrice, de la interior spre exterior fiind:

- **intima;**
- **media;**
- **adventicea** care se continuă cu **periadventicea** cu rolul de a poziționa artera pe un anumit traiect.

Arterele elastice prezintă un calibru mai mare de 1 cm, de tipul aortei, pulmonarelor, trunchiului brahiocefalic, carotidei comune, subclaviculare și iliacei comune.

La nivelul **arterelor mari** se pot descrie următoarele caracteristici morfo-funcționale:

Intima este compusă din următoarele elemente:

- **endoteliul** se continuă la Aortă, prototipul arterelor mari, cu endocardul; reprezintă un epiteliu simplu pavimentos, cu înălțimea de 0,5 nm până la 1 nm, înălțimea fiind proporțională cu calibrul arterei, celulele fiind alungite, dispuse cu axul lung în direcția de curgere a sângelui; cu o ușoară bombare în centrul geometric, unde se află nucleul lenticular, organitele sunt dispersate și conțin microtubuli și filamente periferice de Actină, Tropomiozină, mai multe izoforme de Miozină, conțin proteinkinază, vacuole submembranare pe fețele luminale și bazale; citoscheletul este alcătuit din Desmină, Vimentină; joncțiunile intercelulare sunt de tip aderent, ocludent și nexus; ME evidențiază ancorarea feței bazale la MB prin hemidesmozomi și contacte în focar; între endoteliu și MB se descrie un spațiu de 30-40 nm care conține filamente, de tipul Integrinelor; fața luminală este prevăzută cu microvili și cu un strat glicoproteic antiadeziv; sub membrana feței luminale se observă vezicule ATP-azice; membranele celulare prezintă receptori multipli, pentru Histamină, Noradrenalină, Prostaglandine, Leucotriene, Bradikinină, Acetilcolină, stimularea lor determinând modificarea permeabilității vasculare endoteliale; datorită filamentelor de Actină conținute, celulele endoteliale au capacitatea de contracție, cu lărgirea spațiilor

intercelulare, cu creșterea permeabilității în arterele mari; Celulele endoteliale sunt foarte reactive la stimulii care modifică permeabilitatea; durata medie de viață a celulelor endoteliale este de 3-6 luni, până la 12 luni, Indicele mitotic fiind redus și scăzând progresiv cu înaintarea în vârstă; în caz de necesitate, endoteliul are capacitatea de reparare fie prin mitoză și glisare de-a lungul MB, cu aproximativ 3 mm/zi, fie prin detașarea celulelor endoteliale, deplasarea lor în fluxul sanguin, urmată de atașarea pe zona denudată.

Proprietățile și funcțiile celulelor endoteliale pot fi sistematizate astfel:

- mențin o barieră cu permeabilitate selectivă care permite:
 - difuziunea simplă pentru O_2 și CO_2 ;
 - transport activ pentru glucoză, aminoacizi și electroliți;
 - pinocitoză pentru apă, molecule mici și proteine solubile;
 - endocitoză mediată de receptori, pentru LDL, colesterol, transferină, factori de creștere, acetilcolină, molecule de histocompatibilitate;
- mențin interfața sânge-țesut netrombogenică prin reglarea trombozei, trombolizei și a aderenței plachetare prin:
 - **elaborează molecule anticoagulante și antitrombotice:** Prostaciclina (PGI_2), Trombomodulina, Activator al plasminogenului: TPA („tissue plasminogen activator”-activator al plasminogenului tisular), molecule heparin-like, **enzime pentru hidroliza factorului Hageman al coagulării, antitrombina III, heparina;**
 - elaborează molecule protrombotice: **factorul von Willebrand (factorul VIII)** observabil sub forma unor aglomerări de 15-20 de microtubuli înveliți în membrană, denumiți corpii denși Weibel-Palade; în Patologie, deficitul factorului von Willebrand determină adezivitatea redusă a plachetelor, cu sângerări prelungite, constituind boala denumită **Hemofilie**; acest factor este util în marcajul tumorilor de origine vasculară de natură endotelială, Angiosarcoame, pentru a le diferenția pe cele de origine pericitară, Hemangiopericitoame, **factorul tisular**

(tromboplastina tisulară), inhibitorul activatorului plasminogenului;

- produce matrice extracelulară: **colagen IV**, **proteoglicani**, **laminină**, **fibronectină** (sinteza laminei bazale și a glicocalixului);
- modulează fluxul sanguin și reactivitatea vasculară, prin producerea de:
 - vasoconstrictori: **endotelină**, ca răspuns la hipoxie, ceea ce determină contracția, **ACE**- enzima de conversie a Angiotensinogenului;
 - vasodilatatori: **NO** eliberat sub influența Acetilcolinei, cunoscut anterior ca **EDRF**- factor relaxant derivat din endotelii; **NO** difuzează spre celulele musculare, activează **GMPC** care determină relaxarea și **prostaciclina**;
- metabolizează hormonii;
- reglează reacțiile imune și inflamatorii, mai ales prin controlul exercitat asupra interacțiunilor leucocitare cu peretele vascular, cu producerea de:
 - **IL-1, 6, 8** cu rol în reglarea funcțiilor imunologice;
 - Molecule de adeziune, **Selectine** și **Integrine** cu rol în aderența leucocitelor pentru diapedefză, permițând în același timp crearea unei rezerve de PMN marginale; interacțiunea cu selectinele este favorizată de **IL**, markeri **CD**;
 - Antigene de histocompatibilitate (sub influența interferonului exprimă **Ag HLA clasă II**);
- reglează creșterea celulară, în special a celulelor musculare netede, prin producerea de:
 - Stimulatori ai creșterii **PDGF**, **GM-CSF**, **G-CSF**, **M-CSF**, **FGF**;
 - Inhibitori ai creșterii: **heparină**, **TGF-β**;
- modifică lipoproteinele din peretele arterial, prin oxidarea **LDL**, colesterolului, **VLDL** transformați de radicalii liberi și fagocitați de macrofage care devin celule spumoase;
- secretă factori chemotactici care sunt sintetizați și eliberați datorită adeziunii leucocitare.

- **stratul subendotelial** prezintă în MO un aspect de țesut conjunctiv, cu fibre de Colagen tip I, tip II, elastice și matrice extracelulară bogată în proteoglicani; de asemenea conține celule alungite sau stelate, reprezentând miocite cu fenotip dual, contractil și secretor; unele celule trimit prelungiri care se jonctionează cu fața bazală a endoteliului, asigurând comunicarea intercelulară, fiind denumite celule miointimale; prin migrare, în acest strat ajung macrofage care încorporează lipoproteine, transformându-se în lipofage, mecanism care stă la baza genezei plăcilor de aterom, în ateroscleroză; fibrele musculare netede contractile de la acest nivel formează mici fascicule longitudinale care, prin contracție, determină îngustarea lumenului.
- **Limitanta elastică internă** este realizată de o masă lamelară de elastină, cu evidente crenelări datorate instalării fenomenului de rigiditate cadaverică, putând fi observată în colorațiile speciale pentru fibrele elastice.

Media reprezintă circa 80% din grosimea peretelui și conține circa 70 de lamele elastice aranjate în spirală, cu punți de legătură între ele. Lamelele elastice sunt alcătuite din fibre elastice fuzionate și predomină proporțional în Aortă și în trunchiul brahiocervical. Fibrele musculare netede sunt prezente printre lamelele elastice, având un fenotip secretor, cu prelungiri numeroase și joncțiuni intercelulare mio-miocitare. Aceste celule produc materialul extracelular, reprezentat, alături de fibrele elastice, de Colagen tip III, IV, glicozaminoglicani (condroitin-sulfat, heparan-sulfat, dermatan-sulfat, acid hialuronic) și glicoproteine de structură (laminină, fibronectină).

- **Limitanta elastică externă** este similară celei interne.

Adventicea este reprezentată de țesut conjunctiv lax, prin care pătrund *vasa vasorum* și terminații nervoase, având rolul de a fixa Aorta în mediastin și abdomen. **Periadventicea** suplimentează rolul adventiceei.

Nutriția se realizează prin difuziunea dinspre lumen (jumătatea internă) și prin *vasa vasorum* care trimite capilare până la limita dintre medie și adventice (jumătatea externă). Se înțelege astfel susceptibilitatea zonei de intersecție a celor două surse nutritive la hipoxie și ischemie datorită modificării grosimii peretelui, cu posibilitatea producerii Disecției acute de Aortă.

Funcția Aortei este de a transforma fluxul discontinuu trimis de inimă în flux continuu. În cazul instalării rigidității Aortei se constată un flux discontinuu la periferie, observabil la carotide și la nivelul patului ungueal.

Arterele medii și mici

Arterele medii și mici prezintă un diametru al lumenului aproximativ egal cu cel al grosimii peretelui. Arterele musculare sunt clasificate în mari, cu un calibru de 2-10 mm și mici, cu un calibru de 0,1-2 mm.

Intima este alcătuită din endoteliu și țesut subendotelial redus treptat ca grosime, până la lipsă în arteriole. Endoteliul prezintă o permeabilitate selectivă, facilitând nutriția prin difuziune a unei treimi până la o jumătate din grosimea peretelui. Celulele miointimale realizează joncțiuni mio-endoteliale care transmit stimulii nervoși mediei. Fibrele musculare netede contractile din țesutul subendotelial sunt grupate în fascicule longitudinale fine care, prin contracție, determină îngustarea lumenului sau, la bifurcații, la nivelul arterelor medii, de tipul coronarelor, realizează dispozitive de blocare. **Limitanta elastică internă** este evidentă, mai crenelată, în incidențele secționale transversale, la cele medii și la arteriolele mari.

Media reprezintă 45-50% din grosimea peretelui și conține predominant miocite contractile, dispuse în 10-40 de pături concentrice. Miocitele contractile realizează fie o contracție tonică (prin care se menține diametrul luminal constant), fie spastică (în procese patologice) Indicele lor mitotic este de 1/10000, astfel încât leziunile sunt greu reparabile). La acestea se adaugă și miocite secretorii, care produc matricea extracelulară, alături de prostaglandine, factori de creștere, factori chemotactici. Media prezintă

capacitate de **metaplazie** fibroelastică (în ateroscleroză), condroidă, lipofagică, calcinoasă, prin mineralizare după fibrozare (calcinoză). La arterele de calibru mai mare este evidentă și **LEE** (arterele musculare și arteriolele mari). Particularități loco-regionale:

- La nivelul arterelor cerebrale, durale, media este mai subțire, cu extensibilitate mai redusă.
- La nivelul arterelor pulmonare, media este mai bogată în fibre elastice, ceea ce le conferă o mare extensibilitate.
- La nivelul țesuturilor erectile, se găsesc artere helicoidale sensibile la hormoni și stimulii nervoși.
- Circulația arterială poate fi de tip terminal (ca de exemplu arteriolele penicilate din splină) sau de tip anastomotic.

Adventicea reprezintă 40-45% din grosimea peretelui și este compusă din țesut conjunctiv lax, bogat în Colagen tip I, uneori și fibre musculare netede cu orientare longitudinală. *Vasa vasorum* se extind până la nivelul LEE (restul se nutrește de la lumen-vascularizație bipolară). Terminațiile nervoase se opresc tot la Limitanta elastică externă și conduc neurotransmițători care se propagă difuz, prin joncțiunile gap numeroase, determinând vasoconstricție sau vasodilatație. Simpaticul determină vasoconstricție (invers la coronare) și parasimpaticul determină vasodilatație. Stimulii vegetativi simpatici prelungiți (Stress) determină îngroșarea mediei datorită hiperplaziei, proces evident mai ales la nivelul coronarelor și a Aortei. **Periadventicea** este mai bine dezvoltată, stabilizând legăturile cu venele omonime (realizând împreună cu nervii fascicule neuro-vasculare).

Anevrismele reprezintă balonizări ale arterelor datorită slăbirii peretelui arterial, putând fi determinate și de înlocuirea fibrelor elastice cu cele de colagen, odată cu înaintarea în vârstă. Anevrismele pot fi asociate cu ATS, sifilisul, boli ale țesutului conjunctiv (Sindroamele Marfan, Ehlers-Danlos).

Fenomenul de senescență debutează cu Aorta și ulterior afectează coronarele și cerebralele. **Ateroscleroza** se manifestă prin apariția de depozite de ateroame, sub formă de plăci alb-gălbui, în

intima arterelor mari și medii, cu blocarea scurgerii sângelui în teritoriul aferent.

Microcirculația

Microcirculația reprezintă un complex vascular care irigă cam $0,5 \text{ cm}^3$ de țesut, fiind format din următoarele componente:

- O arteriolă;
- Metarteriole;
- Rețea de capilare;
- O venulă postcapilară.

Sunt și excepții care se abat de la această structură, după cum urmează:

- Glomerulul renal prezintă o microcirculație arteriolo-arteriolară;
- Sistemul port conține o venă interpusă între două rețele de capilare.

Arteriola prezintă un diametru de 10- 100 μm , fiind structurată similar arterelor de tip muscular dar având doar 3-5 pături musculare și doar LEI este evidentă. Arteriiolele acestea au rol în realizarea rezistenței periferice, determinând tensiunea arterială diastolică. Sunt primele segmente care reacționează la stimulii simpatici prelungiți (stress), cu creșterea tensiunii diastolice și scăderea diferenței între tensiunile sistolică și diastolică, realizând astfel stadiul neurogen al HTA. Datorită contracției tonice prelungite, scade posibilitatea nutriției mediei, rezultând leziuni, cu instalarea stadiului visceralizat al HTA. Arteriola va da 2-3 metarteriole, de diametru mai redus.

Metarteriolele prezintă inele separate de fibre musculare netede care înconjură lumenul. În incidențele secționale longitudinale se observă spații între fibrele musculare. Adventicea este aproape inexistentă.

Rețeaua capilară

Dintr-o arteriolă se desprinde un **capilar preferențial** care traversează teritoriul irigat; din acesta se desprinde o **rețea capilară**

vastă, anastomozată, care se concentrează în final spre capilarul preferențial, care drenează în **venula postcapilară**.

Capilarele sanguine formează o rețea cu o suprafață de aproximativ 700 m². Sunt structuri tubulare delicate, cu diametru de 4-14 μm și lungime mai mică de 1 mm. Principala componentă o reprezintă endoteliul care poate cuprinde doar 1-2 celule. Pe MB se găsesc numeroase pericite (celule Rouget) care au propria MB fuzionată cu cea a endoteliului, dând senzația de dedublare a MB. Celulele endoteliale au o înălțime redusă, de 0,3-0,4 μm. La zona de emergență din capilarul preferențial, se găsește un inel format din fibre musculare netede, sfincterul precapilar (care este prezent și la capilarul preferențial). Cele 2 sfinctere răspund invers la stimuli, astfel: relaxarea sfincterului capilarului preferențial și contracția celui obișnuit, face ca în condiții uzuale doar 25% din rețeaua capilară să fie antrenată în circulație. Capilarele se împart în 3 mari categorii:

➤ **Capilare de tip I (continui)** se găsesc în zone cu schimburi reduse, doar substanțele simple cu molecule mici și gazele putând trece prin peretele capilar, în țesutul nervos, muscular, conjunctiv, în glandele exocrine, plămân, cord, piele, fiind caracterizate printr-o continuitate perfectă a citoplasmelor celulelor endoteliale. Între celule se stabilesc joncțiuni și celulele sunt dispuse pe o MB continuă. Se descrie și o subcategorie:

▪ **Capilarele de tip barieră**, din țesutul nervos și timus, care se caracterizează prin prezența joncțiunilor ocludente pe întreaga margine celulară, schimburile cu țesuturile vecine fiind aproape inexistente. Această caracteristică fenotipică este indusă în țesutul nervos de glia pericapilară iar în timus de celulele epiteliale stromale.

➤ **Capilare de tip II (fenestrate)** sunt localizate în glandele endocrine, intestin, pancreas, glomerulii renali, zone cu schimburi mai intense, cu molecule mai mari. ME evidențiază pori sau fenestrații, cu diametru de 60-70 μm, cu excepția capilarelor glomerulare renale care au pori mai mari. Porii sunt acoperiți de un diafragm mai subțire decât membranele celulare (dar absent în glomeruli). Prin tehnici de crio fracturare s-a stabilit că porii sunt compuși din 8 structuri filamentoase radiale care delimitează central

un spațiu de aproximativ 5 nm, distanța între 2 pori fiind de aproximativ 130 nm. Ariile în care se aglomerează porii sunt denumite zone ciuruite sau site. MB este continuă. Atât capilarele de tip I, cât și cele de tip II prezintă pericite, ca mezenchim restant, având capacitate contractilă.

➤ **Capilare de tip III (sinusoide)** se găsesc în ficat, măduva hematogenă, splină, limfoganglioni, sub formă de vase cu traiect sinuos, cu diametru inegal (în medie de 30-40 μm), cu endoteliul aparent discontinuu, MB fiind incompletă. În ME s-a constatat prezența de joncțiuni intercelulare rare, cu gaps între acestea (spații largi fără joncțiuni). MB formează un tub complet sub forma unui grilaj. Celulele endoteliale au în general pori. Capilarele sinusoide nu conțin pericite dar se asociază cu macrofage. Acestea sunt, la nivel hepatic, celulele Kupffer, cu o poziție intraluminală datorită mobilității lor conferite de pseudopode. La nivel splenic și hematogen se află macrofage extraluminale care trimit prelungiri de tipul pseudopodelor printre celulele endoteliale spre lumene.

Schimbările dintre mediul extracelular și conținutul capilarelor se realizează prin următoarele modalități:

➤ **Micropinocitoză**, în care elementele contractile sunt utile pentru transport dar enzimele lizozomale reduse nu permit prelucrarea în fagolizozomi; Palade și Simionescu au demonstrat existența fenomenului de **transcitoză** prin care porii capilarelor fenestrate constituie structuri tranzitorii datorită fuziunii cu veziculele de transcitoză;

➤ **Endocitoza mediată de receptori** este valabilă în cazul porilor mai mari (pentru albumină); veziculele de endocitoză golgiene realizează o mișcare de „du-te- vino”, astfel încât membrana nu e utilizată, conferind o viață lungă celulelor endoteliale;

➤ **Forțele electrostatice** datorită diferențelor de încărcare electrică sunt responsabile de transportul de la nivelul joncțiunilor intercelulare, prin porii mici;

➤ **ATP-aza $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependentă** este responsabilă de transportul activ de la nivelul capilarelor barieră.

Anastomozele arterio-venoase reprezintă vase mici care conectează direct arterele la vene, prin by passingul patului capilar; funcționează în termoreglare, în controlul presiunii și al curgerii sângelui; au o inervație vegetativă simpatică și parasimpatică.

Structurile de tip glomus se află la nivelul vârfului degetelor, a patului unghial, a urechilor; la acest nivel, artera se continuă direct cu vena, artera pierzând LEI și prezentând un perete muscular gros; această structură îi permite contracția, cu închiderea vasului, realizând astfel controlul circulației, al menstruației, al erecției, reglarea presiunii sanguine și având rol în termoreglare.

Venula postcapilară prezintă un diametru de 10- 100 μm , conținând un număr mare de pericite. Venula postcapilară reprezintă principala zonă de diapedeză, în condiții fiziologice. Sunt cele mai bogate în pericite. În organele limfoide se descriu Venulele postcapilare cu endoteliu înalt- HEV („high endothelial venules”) care prezintă un endoteliu aproape cubic, celulele fiind jonctionate apical și bazal. Diapedeza începe prin adeziunea la moleculele specifice (selectine), cu deschiderea joncțiunilor apicale prin emiterea de pseudopode; leucocitele pătrund între joncțiuni, joncțiunile superioare se închid și se deschid cele inferioare, fără a se permite transferul de material lichid. HEV servesc recirculației limfocitelor. Venulele postcapilare se colectează în venula colectoare.

Venula colectoare are un diametru mai mare de 50 μm , având o medie cu câteva miocite și fiind investită cu pericite. Ele converg spre venula musculară.

Venula musculară are un diametru de aproximativ 100 μm , media sa având 2-3 straturi musculare.

Venele sunt vase de capacitanță, de 3 categorii:

- **Mari**, de tipul venelor cave, pulmonarei, cu diametrul de peste 10 mm și având 2-15 straturi musculare la nivelul mediei;
- **Medii și mici**, de tipul venei jugulare externe, având un calibru de 1-10 mm;
- **Venule**, cu un diametrul de 0,1-1 mm.

Venele sunt structurate pe aceleași trei tunici, cu următoarele caracteristici:

➤ **Intima** este alcătuită din endoteliu și țesut subendotelial, de tip conjunctiv; bogăția acestui țesut în collagen duce la frecvența ridicată a trombozelor venoase; nu există LEI;

➤ **Media** reprezintă o tunică musculo-fibro-elastică, cu predominanța uneia din componente, după localizare dar mai redusă comparativ cu reprezentarea la artera omonimă;

➤ **Adventicea** este cea mai groasă tunică, conținând *vasa vasorum* cu ramificații abundente, nutriția nemaifiind bipolară, cu excepția venei pulmonare.

În segmentele declive ale corpului, intima venelor formează pliuri (**valve**) care fragmentează coloana de sânge, determinând reducerea presiunii asupra pereților, imprimând unidirecționalitatea fluxului sanguin; la acest mecanism se adaugă contracțiile musculare, presiunea din timpul respirației și aspirația cardiacă. În **boala varicoasă** se constată dilatări și tortuozități ale venelor membrelor inferioare, cu reducerea tonusului muscular, degenerarea peretelui vascular, incompetență valvulară, apărând predilect la vârstnici, în sarcină, la obezi; un mecanism similar conduce la nivelul joncțiunii ano-rectale la apariția hemoroizilor.

Într-un pachet vasculo-nervos, se poate ușor diferenția vena de artera omonimă, urmărindu-se următoarele criterii:

➤ Artera prezintă LEI, în incidență secțională transversală, vena nu;

➤ Artera prezintă o medie musculară, pe când vena prezintă o medie subțire, bogată în țesut conjunctiv;

➤ Artera prezintă o adventice subțire, în timp ce vena prezintă o adventice groasă;

➤ Artera prezintă un lumen rotund (incidență transversală) sau ovalar (incidență longitudinală), pe când vena prezintă un lumen neregulat, adesea colabat de țesuturile vecine.

Sistemul vaselor limfatice

Vasele limfatice sunt reprezentate de capilare limfatice periferice, vase limfatice progresiv crescânde, ajungând la ducte

limfatice. Ele au rolul de a colecta excesul de fluid tisular (limfa) pe care îl returnează sistemului venos, fiind absente în sistemul nervos și în măduva osoasă.

Capilarele limfatice sunt vase cu perete subțire, în fund de sac, cu următoarea structură:

- Un strat de celule endoteliale aplatizate, fără fenestre, fără fascii ocludente, limfa penetrând printre celulele endoteliale;
- Lamina bazală este difuză;
- Microfibrile reduse mențin deschise capilarele și le atașează la țesutul conjunctiv din jur.

Vasele limfatice mari prezintă valve, similar venelor, se aseamănă structural cu acestea dar prezintă lumene mai mari și pereții mai subțiri. De-a lungul lor sunt interpuși limfoganglioni care au rolul de a filtra limfa. Ele converg către ductul toracic și ductul limfatic drept.

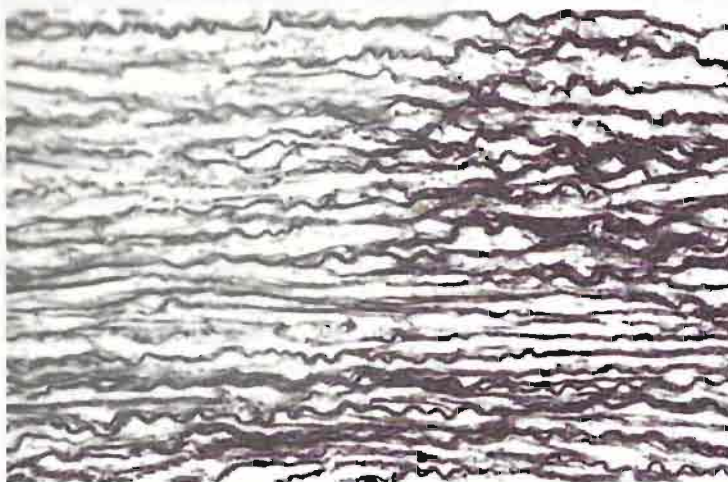


Fig. 1-1 Aorta - lamele elastice

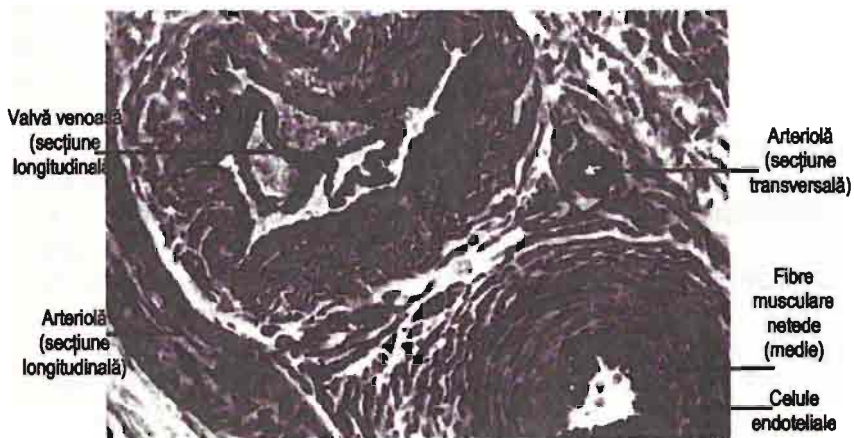


Fig. 1-2 Arteră de tip muscular și vena de același calibru

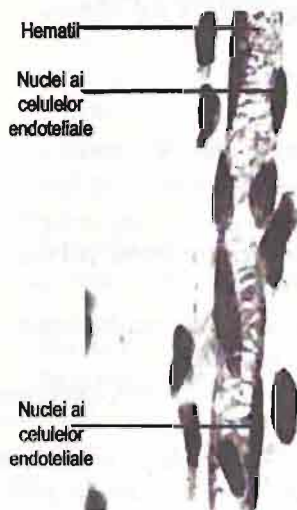


Fig. 1-3 Capilar- secțiune longitudinală

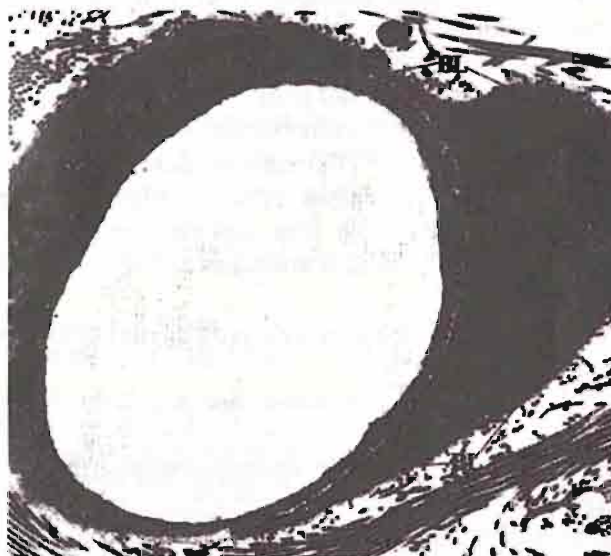


Fig. 1-4 Capilar (ME);

BL - lamina bazală, stânga - celulă endotelială, dreapta - pericit

SISTEMIUL IMUN

Noțiuni introductive

Mecanismele prin care organismul uman își asigură rezistența la invazia de către diverse organisme și corpi străini sunt:

- Protecția de suprafață, mecanism ne-specific, exercitat prin: keratină la nivel cutanat, mucus la nivelul tractului respirator, digestiv și aciditate la nivel vaginal;
- Inflamația acută, mecanism ne-specific, cu neutralizarea și distrugerea agentului determinant prin neutrofile;
- Răspunsul imun, mecanism cu înaltă specificitate, direcționat împotriva a diverse substanțe și microorganisme.

Răspunsul imun este realizat de țesuturi specializate și celule ale sistemului imun. Prima etapă în declanșarea unui răspuns imun este cea de recunoaștere a unui **Antigen**- orice material exogen străin organismului. Recunoașterea activează sistemul imun, în care limfocitele dețin rolul principal, cu sau fără implicarea celulelor fagocitare, la momentul inițial sau final.

Microorganismele sunt recunoscute mai întâi de celulele prezentatoare de antigen (APC) și sunt scindate de către acestea în componente care sunt prezentate celulelor efectorii specializate. Limfocitele recunosc antigenele prin cuplarea specifică la acestea, proliferază și determină unul din următoarele răspunsuri imune care se pot asocia:

- **Imunitate umorală:** secreția de proteine denumite **anticorpi**, cu următoarele caracteristici:

- sintetizate de către plasmocite care derivă din limfocitele B activate;
- reprezintă proteine de tip imunoglobulinic, de cinci tipuri: IgG, IgA, IgD, IgM și IgE;
- compuse din două componente principale: lanț ușor (κ sau λ) și lanț greu (γ , α , δ , μ sau ϵ);
- prezintă regiuni cu variabilitate înaltă- situsuri de cuplare a antigenului;

- prezintă regiuni constante care reprezintă partea principală a moleculelor respective;
- pot circula în fluidele corporale sau rămâne cuplate la suprafața limfocitelor B pe care le activează, la contactul cu antigenul adecvat;
- **Imunitate mediată celular** caracterizată prin cooperarea limfocite-macrofage pentru neutralizarea sau distrugerea agentului străin.

Dezvoltarea, menținerea și programarea celulelor implicate în aceste mecanisme au loc în organele sistemului imun.

Markeri

Proteinele citoplasmatiche și membranare specifice celulelor sistemului imun sunt denumite conform unui sistem internațional, fiind desemnate cu termenul de „cluster designation” sau CD. Anticorpii monoclonali, utilizați în tehnicile de imunohistochimie, direcționați împotriva diverselor clase de molecule CD permit identificarea celulelor limfoide, cu utilitate practică majoră în diagnosticul afecțiunilor neoplazice ale organelor sistemului imun.

Moleculele CD pot fi clasificate în trei mari categorii:

- Markeri exprimați constant de o linie celulară;
- Markeri tranzitorii din cursul unor faze de diferențiere;
- Markeri exprimați în cursul activării celulei respective.

Markerii CD cu utilitate practică pot fi sistematizați astfel:

CD	Funcție / identitate	Expresie
CD1	Glicoproteină de clasă I-like	Timocite corticale, celule Langerhans, unele celule B
CD2	Receptorul LFA-3	Celule T, unele celule NK
CD3	Complexul receptor al celulei T	Celule T
CD4	Receptorul MHC de clasă II	Unele celule T (T helper), monocite
CD5	Receptorul de fagocitoză	Celule T și unele celule B
CD8	Receptorul MHC de clasă I	Unele celule T (T citotoxice)
CD10	CALLA	Celule pre-B
CD16	FcγRIIIA	Celule NK și monocite

CD19		Celule B
CD20	L26	Celule B
CD21	CR2, receptorul C3d	Celule B mature
CD22	BL-CAM	Celule B
CD35	CR1	Celule B, monocite
CD40	Semnalizarea celulară	Celule B
* CD45	Antigenul comun leucocitar	Limfocite, granulocite, macrofage
CD45RA	Antigen comun restricționat leucocitar	Celule Ts, monocite, celule B
CD45RO	Antigen comun restricționat leucocitar	Celule Th, monocite, celule B
* CD56	NCAM	Celule NK
CD79a	Igα	Celule B
CD79b	Igβ	Celule B

Limfocite

Limfocitele pot fi clasificate în trei mari grupe:

- Limfocite sau celule B;
- Limfocite sau celule T;
- Limfocite sau celule „natural killer” NK.

Limfocitele B sunt concentrate în organele limfoide și circulă în sângele periferic, reprezentând 5-15% din limfocitele sanguine. Când sunt stimulate de un antigen adecvat proliferază și se transformă în plasmocite care secretă Ig prin fluidele organismului, ca bază a răspunsului imun umoral.

În cursul dezvoltării lor, celulele B germinale, prezintă gene comune care codifică producerea de Ig. Celulele pre-B exprimă CD10, marker care dispare ulterior. În timpul maturării lor și după stimularea antigenică, aceste gene suferă rearanjamente pentru a produce proteine imunoglobulinice unice care reacționează specific cu antigenul respectiv. În acest mod se generează diversitatea răspunsului umoral. Celulele care produc o Ig care recunoaște un antigen propriu (self) sunt eliminate în timpul dezvoltării acestora. Unele celule activate devin „dormante”, rămânând ca celule cu

memorie care pot prolifera rapid, la un nou contact cu același antigen.

Limfocitele B inactive sunt mici, cu diametrul de 6-8 μm , cu o citoplasmă extrem de redusă, nucleul fiind rotund, cu o cromatină compactă care reflectă lipsa transcripției ADN.

În stadiul activat, nucleul se lărgeste, nucleolii devin evidenți și cantitatea de citoplasmă crește, celulele fiind denumite limfoblaste, centroblaste și imunoblaste.

Celulele B recunosc antigenul prin expresia IgM pe suprafața lor, ca parte a complexului receptor antigenic al celulei B, fiind asociată cu proteinele CD79a și CD79b.

De asemenea, suprafața lor exprimă și IgD, IgG, IgE, IgA, IgM și antigene ale complexului major de histocompatibilitate de clasă II.

Limfocitele B pot fi identificate datorită exprimării următorilor markeri: CD19, CD20, CD22 și CD79a. În stare activată mai exprimă CD21 și CD35. CD40 este exprimat în activarea semnalizării celulelor T helper (Th).

Limfocitele T se găsesc concentrate în organele limfoide dar de asemenea circulă în fluxul sanguin și migrează în diverse țesuturi. Proliferează în urma stimulului antigenic, devenind capabile să recruteze alte celule ale sistemului imun și să atace direct celulele afectate. Prezintă receptori de suprafață care recunosc antigenul specific, într-o modalitate similară celei utilizate de anticorpi. Celulele T activate secretă citokine (limfokine) care, alături de TcR constituie baza răspunsului imun mediat celular.

Citokinele produse de diverse tipuri celulare sunt următoarele:

Citokine	Celule de origine	Activitate
GM-CSF	Epiteliale, macrofage, precursori de celule T	Proliferarea și activarea granulocitelor și monocitelor, proliferarea celulelor progenitor a mai multor linii hematopoietice
G-CSF	Monocite, endoteliale, fibroblaste	Proliferarea și maturarea precursorilor granulocitelor

M-CSF	Endoteliale, monocite, fibroblaste, endometriale	Proliferarea și activarea precursorilor monocitelor
Factorul celulei stem <i>Fcs</i>	Stromale medulare, endoteliale, fibroblaste	Proliferarea celulelor progenitor inițiale și angajate în sinergie cu alte citokine
Entropoietina	Renale, hepatice	Proliferarea precursorilor eritroizi și megacariocitari
IL-1	Monocite, endoteliale, fibroblaste	Induce intrarea celulelor stem în ciclul celular, inducția producerii de G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, eliberarea neutrofilelor din măduvă
IL-2	Celule T	Proliferarea și activarea celulelor T, NK, monocitelor
IL-3	Celule T	Proliferarea celulelor stem hematopoietice inițiale și angajate, în special a megacariocitelor
IL-5	Celule T	Proliferarea și activarea precursorilor eozinofilelor și a bazofilelor
IL-6	Monocite, fibroblaste, celule T	Inducția proliferării celulelor stem, în special a progenitorilor megacariocitelor
IL-8	Endoteliale, monocite, fibroblaste	Activarea neutrofilică
IL-9	Monocite	Proliferarea precursorilor eritroizi și mastocitari, maturarea megacariocitelor
IL-11	Fibroblaste	Proliferarea precursorilor monocitelor și a celulelor progenitor inițial angajate

Proteinele TcR realizează un complex cu CD3- complexul TcR. În timpul maturării, mutațiile somatice și rearanjamentele genice ale genei TcR generează diversitatea celulelor T, cele care recunosc antigenele self fiind eliminate.

Celulele T germinale prezintă gene comune care codifică producerea proteinelor TcR. TcR prezintă regiuni variabile care se pot cupla cu antigenele în aceeași manieră ca anticorpii. Receptorii sunt asamblați ca perechi (dimeri) de peptide care cuplează antigenele. Se diferențiază două tipuri de TcR:

- TcR 1 exprimă lanțurile α și β ; caracterizează circa 90% din limfocitele sanguine și MALT;
- TcR 2 exprimă lanțurile γ și δ și este prezent în doar 10% din limfocitele sanguine.

Aspectul **histologic** al celulelor T este corelat cu statusul lor funcțional, astfel:

- **Celulele T inactive** pot fi reprezentate de două tipuri morfologice:

- **Limfocitele mici** reprezintă 60-90% din limfocitele din sângele periferic, prezintă un diametru de 6-7 μm , cu o citoplasmă redusă și un nucleu rotund, cu o cromatină compactă; ME evidențiază corpusculul Gall care reprezintă o agregare de lizozomi asociată unei mici picături lipidice, observabilă ca o pată paranucleară la utilizarea metodelor histochemice pentru enzimele lizozomale;
- **LGL (limfocitul mare granular)** prezintă un diametru de 7-10 μm , cu o cantitate moderată de citoplasmă care conține un număr redus de granule azurofile;

- **Celulele T stimulate spre diviziune** sunt mai mari, conțin o cantitate moderată de ~~citoplasmă bazofilă~~, nucleul fiind mare, conturul său prezintă convoluții, un aspect cromatinian vezicular și nucleol vizibil ca o reflexie a transcripției genice.

- **Celulele T activate spre secreția de limfokine** prezintă o citoplasmă bazofilă datorită conținutului abundent în RER, nucleul fiind mare și conturul său convolut.

Din punct de vedere **funcțional**, corelat cu expresia markerilor specifici, se diferențiază mai multe subseturi funcționale:

- **Celule TcR-2⁺:**

- **T_H sau T helper** exprimă molecula CD4 și ajută alte limfocite să-și îndeplinească funcțiile efectorii: induc producerea de Ac de către celulele B, activează sistemul

defensiv macrofagic; recunoașterea antigenică se realizează în combinație cu moleculele MHC de clasă II; virusul HIV-1 care determină sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA) capătă accesul la celule prin utilizarea proteinei CD4 ca receptor, astfel încât cel mai valoros marker al progresiei acestei infecții este numărarea celulelor CD4+ sanguine; după citokinele pe care le secretă, pot fi subtipate în:

- T_HP sunt nestimulate și secretă IL-2;
- T_HO sunt stimulate de antigen să secrete IL-2, IL-4, IL-10 și IFN- γ ;
- T_H1 secretă IL-2, IL-3, GM-CSF și IFN- γ ;
- T_H2 secretă IL-3, IL-4, IL-10 și GM-CSF;
- T_HM sunt celule inactive cu memorie care secretă IL-2;

După expresia diferitelor clase de CD Th pot fi subtipate în două categorii:

- Subtip care exprimă CD29 și CD45RO și promovează expresia celulelor T și B;
- Subtip care exprimă CD45RA și induce funcția supresor/citotoxică a celulelor CD8;
 - **T_C sau T citotoxic** exprimă molecula CD8 și distrug celulele țintă, recunoscând antigenele prezentate în asociere cu moleculele MHC de clasă I; stimularea *in vitro*, prin incubarea cu IL-2, determină apariția unei populații celulare desemnată cu termenul de celule killer activate de limfokine (**LAK**) care probabil derivă din LGL (combinație de TcR-1+, TcR-2+, CD8+ și NK), tehnică a cărei utilitate la pacienții diagnosticați cu diverse malignități este în atenția cercetătorilor;
 - **T_S sau T supresor** exprimă fie CD8, fie CD4 și sunt capabile să inhibe răspunsul T_H , modulând răspunsul imun;
- **Celule TcR-1⁺** nu exprimă CD4, ocazional pot exprima CD8 și sunt abundente în MALT, având în general funcții citotoxice.

Limfocitele NK

Limfocitele NK prezintă morfologia LGL, fiind prezente în sângele periferic și în splină; sunt activate de IL-2 pentru care prezintă un receptor specific și determină o citotoxicitate mediată

celular, având rol în eliminarea celulelor infectate viral și a unor celule tumorale; la activare eliberează citokine, cum ar fi IL-1 și GM-CSF, prin care modulează răspunsurile imune.

Imunohistochimic, NK pot fi recunoscute datorită faptului că nu exprimă CD3, ci CD16, un receptor de suprafață implicat în activare, CD56, o moleculă de adeziune celulară și frecvent și CD2.

Macrofagele și celulele dendritice

Macrofagele și celulele dendritice reprezintă componente ale SFM, împreună cu monocitele (din care derivă). În țesuturi, aceste celule devin rezidente și capătă aspecte morfologice variabile corelate cu activitatea lor funcțională, astfel:

- **Macrofagele fixe** sau **histiocitele** formează o populație celulară adaptată mai ales îndeplinirii funcției de fagocitoză; prezintă un aspect rotund, cu pseudopode scurte și groase;
- **Macrofagele secretorii** produc citokine care controlează răspunsurile imune celulare locale, sub stimulul celulelor T; prezintă dimensiuni mai mari, cu citoplasmă eozinofilă datorită dezvoltării complexelor Golgi și a REN; rareori vizibile în țesuturile normale dar importante în răspunsurile imune mediate celular, când sunt denumite **celule epitelioid**;
- **Celulele dendritice** prezentatoare de antigen, **APC**, constituie celule specializate de imuno-supraveghere; prezintă procese celulare alungite, ramificate și un conținut redus de enzime lizozomale; fagocitează materialul antigenic, îl procesează și prezintă fragmentele limfocitelor; exprimă nivele ridicate de molecule MHC de clasă II (HLA-DR); tipurile componente sunt: celulele **Langerhans cutanate**, celulele reticulare dendritice limfoganglionare, celulele dendritice foliculare, celulele dendritice interstițiale (din stroma majorității organelor), celulele velate sanguine (reprezintă probabil forme circulante ale APC în tranzit printre țesuturi), microglia SNC; **celulele dendritice foliculare** care nu derivă din monocite, nu exprimă MHC de clasă II și prezintă antigenul celulelor B.

Macrofagele specializate localizării și funcției pe care le îndeplinesc sunt:

- Macrofagele alveolare (pulmonare);
- Celulele Kupffer (hepatice);
- Celulele microgliale (encefal);
- Celule Langerhans (tegument).

ORGANE LIMFATICE PRIMARE

În organele limfatice primare are loc limfopoieza primară antigeno-independentă și monoclonală. Se consideră că există două organe care aparțin acestei categorii: Măduva osoasă hematogenă, în care alături de limfopoieză au loc și poiezele celorlalte elemente figurate sanguine și timusul, unde are loc limfopoieza LT.

HEMATOPOIEZA

Celulele mature ale sângelui au o viață relativ scurtă, astfel încât trebuie să fie continuu reînnoite de celulele stem progenitor produse în organele hematopoietice (*haima*-sânge, *poiesis*-producere).

În producerea elementelor figurate ale sângelui se pot distinge următoarele etape:

1. Etapa prenatală

a. **prehepatică**, din săptămâna a III-a (intravasculară) până în luna a II-a;

În stadiile inițiale ale embriogenezei, celulele sanguine iau naștere din mezodermul sacului vitelin. Din insulele Wolff-Pander, celulele vor coloniza organele hematopoietice cu celule stem și se va diferenția megacarioblastul și hematogonia.

b. **hepato-spleno-timică**, din luna a II-a până în luna a IV-a;
Mai târziu, ficatul și splina servesc drept țesuturi hematopoietice tranzitorii. La acestea se adaugă și timusul care își începe funcția.

c. **medulo-ganglionară**, din luna a IV-a;

Încă din luna a II-a, clavicula începe să se osifice și să dezvolte măduvă osoasă în interiorul său. Pe măsură ce osificarea prenatală

a restului scheletului se accelerează, măduva osoasă devine un țesut hematopoietic din ce în ce mai important.

2. Etapa postnatală

După naștere și în copilărie, eritrocitele, granulocitele, monocitele și plachetele derivă din celulele stem ale măduvei osoase. Hematopoieza are loc la nivelul epifizelor proximale ale oaselor lungi, coastelor, corpurilor vertebrali, sternului, coxalului, claviculelor și craniului.

Originea și maturarea elementelor figurate ale sângelui poartă următoarele denumiri:

- **Eritropoieză** (*erytros-roșu*);
- **Granulocitopoieză**;
- **Monocitopoieză**;
- **Trombocitopoieză**;
- **Limfopoieză**.

Înainte de a atinge maturitatea și a fi eliberate în circulație, celulele sanguine trec prin stadii specifice de diferențiere și maturare, după cum urmează: celule stem, progenitor și precursor.

Celulele stem, factorii de creștere și de diferențiere

Celulele stem sunt celule pluripotente (PPSC- „pluripotent stem cell”) care se pot divide continuu și a căror celule fiice formează tipuri celulare ireversibil diferențiate.

Studiul celulelor stem din măduva osoasă este posibil datorită unor tehnici experimentale care permit analiza hematopoiezei in vivo și in vitro.

Tehnicile *in vivo* se realizează prin injectarea măduvei osoase a unui șoarece donor normal la un șoarece iradiat letal, ale cărui celule hematopoietice au fost distruse. La aceste animale, celulele transplantate dezvoltă colonii de celule hematopoietice în splină.

Investigațiile *in vitro* ale hematopoiezei se realizează prin utilizarea unui mediu de cultură cu țesut semisolid, realizat printr-un strat de celule derivate din stroma medulară. Acest mediu creează condiții de microclimat favorabile hematopoiezei.

Date provenite dintr-o serie extinsă de experimente arată că, în condiții adecvate de micromediu, stimularea de către factorii de creștere influențează dezvoltarea unor variate tipuri de celule sanguine.

Celulele stem pluripotente și multipotente

În prezent se consideră că toate celulele sanguine provin dintr-un singur tip de celulă stem din MO (**Teoria monofiletică**). Deoarece această celulă poate produce toate tipurile de celule sanguine, este denumită **celulă stem pluripotentă**.

Aceste celule proliferază și formează două linii celulare de **celule stem multipotente**:

- **celule limfoide** care generează limfocite (celula stem multipotentă limfoidă- CFU-L);
- **celule mieloide** (CFU-GEMM (celulă stem multipotentă mieloidă din care se dezvoltă: granulocitele, monocitele, eritrocitele și megacariocitele).

Precoce, în timpul dezvoltării lor, celulele limfoide migrează din măduva osoasă spre ganglionii limfatici, splină și timus, unde își completează diferențierea spre limfocite.

Celulele progenitor și celulele precursor

Celulele stem multipotente proliferative formează celule fiice cu potențialitatea redusă. Aceste celule uni- sau bipotente generează celule precursor sau blaste, în care caracteristicile morfologice se diferențiază pentru prima dată (spre deosebire de acestea, celulele stem și progenitor nu pot fi distinse morfologic și se aseamănă limfocitelor), sugerând tipul de celulă în care se vor transforma.

Celulele stem pluri- și multipotente se divid la o rată suficientă pentru a-și menține populația lor relativ redusă-**autoreproductibilitate** (în măduva osoasă de șoarece doar 0,1-0,3% din celule sunt multipotente). Aceste celule sunt prezente și în circulație, fiind denumite **celule nule**. Rata mitotică este accelerată în celulele progenitor și precursor, producând numere mari de celule mature, diferențiate (în măduva osoasă umană 3×10^9 eritrocite și $0,85 \times 10^9$ granulocite/ zi). Pe când celulele progenitor se pot divide și

pot produce atât celule progenitor cât și celule precursor, celulele precursor produc doar celule sanguine mature. Acest fapt atestă scăderea treptată a potențialității. Astfel, hematopoieza este rezultatul proliferării simultane, continui și al diferențierii celulelor derivate din celulele stem al căror potențial este redus pe măsură ce diferențierea progresează.

Acest proces poate fi observat în studiile *in vivo* și *in vitro*, în care apar colonii celulare derivate din celulele stem cu variate potențialități. Coloniile derivate dintr-o celulă stem multipotentă mieloidă pot produce eritrocite, granulocite, monocite și megacariocite, toate în aceeași colonie.

În aceste experimente, totuși, unele colonii produc granulocite și monocite, exprimând o bipotențialitate. Celulele care formează colonii sau clone de tipuri celulare specifice sunt denumite **celule formatoare de colonii (CFC)** sau **unități formatoare de colonii (CFU)**. Există convenția de a denumi aceste variate tipuri de colonii celulare cu litera inițială a celei produse de acea colonie. Astfel, M-CFC denotă o colonie formatoare de monocite, E-CFC formează eozinofile, MC-CFC formează monocite și granulocite etc.

Hematopoieza depinde de prezența unui micromediu adecvat și de factori de creștere. Condițiile de microclimat sunt furnizate de celulele stromei organelor hematopoietice care produc matricea extracelulară. O privire la ansamblu asupra hematopoiezei, ne arată că, pe măsură ce acest proces are loc, atât potențialul de diferențiere și de auto-înnoire a celulelor inițiale scade gradat. În contrast, răspunsul mitotic la factorii de creștere se amplifică gradat, atingând maximum la mijlocul acestui proces. De aici, morfologia și activitatea funcțională se dezvoltă și se formează celulele mature. Factorii care influențează proliferarea și diferențierea celulară sunt denumiți **factori de creștere**, **factori stimulatori ai coloniilor (CSF)** sau **hematopoietine** sau **poietine**. Aceștia prezintă compoziții chimice diferite, fiind în general glicoproteine cu un lanț polipeptidic bazic de aproximativ 20000 Da. Funcțiile îndeplinite de aceste substanțe sunt suprapuse, complexe, acționând prin stimularea proliferării (a activității mitogenice) a celulelor imature (mai ales a celor progenitor și precursor), susținând diferențierea celulelor

imature pe măsură ce se maturează și amplificând funcțiile celulelor mature. Aceste funcții pot fi prezente în același factor de creștere sau pot fi exprimate cu intensități variabile în diferiți factori de creștere.

Izolarea și clonarea genelor mai multor factori de creștere permit atât producerea lor cât și studiul efectelor lor *in vivo* și *in vitro*. Factorii de creștere mai cunoscuți sunt următorii:

- **G-CSF** stimulează formarea granulocitelor, le crește metabolismul și stimulează celulele leucemice; este produs de macrofage, celule endoteliale și fibroblaste; gena care îl codifică este situată pe cromosomul 17;
- **GM-CSF** stimulează *in vitro* și *in vivo* producerea de granulocite și macrofage; este produs de limfocitele T, celule endoteliale și fibroblaste; gena care îl codifică este situată pe cromosomul 5;
- **M-CSF** stimulează formarea macrofagelor *in vitro* și crește activitatea antitumorală a macrofagelor *in vivo*; este produs de macrofage, endotelii și fibroblaste; gena codificantă este situată pe cromosomul 5;
- **IL-3** stimulează producerea de celule mieloide; este produs de limfocitele T CD4⁺; gena codificantă este situată pe cromosomul 5;
- **EPO** sau **Eritropoietina** stimulează formarea hematiilor; este produsă de celulele interstițiale renale; gena codificantă este situată pe cromosomul 7;
- **Trombopoietina (TPO)** stimulează CFU-Meg și megacariocitele;
- **Multi-CSF** stimulează celulele progenitor multipotente, seria mieloidă și mastocitele tisulare;
- **IL-1** este produsă de neutrofile, monocite, macrofage și celule endoteliale, ținta acțiunii sale fiind limfocitele T și B;
- **IL-2** este produsă de limfocitele T CD4⁺ și stimulează limfocitele;
- **IL-4** este produsă de limfocitele T CD4⁺ și mastocite, stimulând limfocitele și mastocitele tisulare;
- **IL-5** este produsă de limfocitele T CD4⁺ și stimulează CFU-E, eozinofilele și limfocitele B;

- **IL-6** prezintă ca sursă celulele endoteliale, neutrofilele, macrofagele, limfocitele T și stimulează limfocitele, granulocitele, celulele progenitor multipotente, macrofagele și hepatocitele;
- **IL-7** este produsă de celulele adventiceale ale măduvei osoase, ținta acțiunii lor fiind limfocitele pre-T și pre-B;
- **IL-8** este produsă de macrofage, celule endoteliale, ținta acțiunii lor fiind limfocitele T și neutrofilele;
- **IL-9** prezintă ca sursă de producere limfocitele T CD4⁺; ținta acțiunii lor fiind limfocitele T CD4⁺, CFU-GEMM, CFU-E;
- **IL-10** este produsă de macrofage, limfocite T, stimulând limfocitele T, B și NK;
- **LIF** sau **factorul inhibitor al leucemiei** acționează pe monocite-macrophage;
- **IL-12** are ca sursă macrofagele și ca țintă CFU-GEMM, CFU-E, CFU-GM, limfocitele B, T, macrofagele și megacariocitele;
- **Interferonul γ (IFN- γ)** are ca sursă de producere limfocitele T CD4⁺, NK și ca țintă limfocitele B, T, NK, neutrofilele și monocitele.

Măduva osoasă

Măduva osoasă se găsește în canalele medulare ale oaselor lungi și în cavitățile oaselor spongioase. Capsula este realizată de endostul osteogenic.

După aspectul său macroscopic s-au descris următoarele tipuri:

- **Roșie** sau **hematogenă**, a cărei culoare se datorează predominanței celulelor liniei eritrocitare; aproximativ jumătate din măduva copiilor și adolescenților tineri este hematoformatoare;
- **Galbenă**, a cărei culoare se datorează unui număr mare de lipocite; la adulți poate redeveni măduvă roșie în condiții de creștere a necesităților de celule sanguine.
- **Cenușie**, în care predomină elementele fibrilare; se întâlnește la vârstnici; nu mai are capacitatea de a redeveni roșie.

Măduva osoasă roșie este compusă din :

- **Stromă**;

- **Cordoane hematopoietice;**
- **Capilare sinusoide.**

Stroma este reprezentată de o rețea tridimensională de celule reticulare ancorate pe o rețea delicată de fibre reticulare. Celulele sunt:

- **De tip fibroblastic**, de aspect stelat; prelungirile lor vin în contact prin intermediul joncțiunilor distanțate; se situează în jurul celulelor în curs de dezvoltare din seria granulocitară;
- **De tip macrofagic**, dispersate, situate în interiorul insulelor eritroblastice;
- **De tip adventiceal**, reprezentate de celule de tip fibroblastic, situate în apropierea capilarelor sinusoide;
- **De tip adipos sau lipocite**, care au capacitatea de a stoca lipide, furnizând un substrat metabolic și au funcția de a menține cavitățile osului medular pe măsura reducerii măduvei roșii.

Matricea conține:

- **Colagen tip I și III;**
- **Fibronectină;**
- **Laminină;**
- **Hemonectină;**
- **Proteoglicani.**

Sinusoidele sunt formate din:

- endoteliu continuu;
- membrană bazală discontinuă;
- strat discontinuu de celule adventiceale care variază în funcție de afluxul elementelor celulare spre sinusoid.

Eliberarea celulelor mature este controlată de factorii de eliberare: C3, glucocorticoizi, androgeni și unele toxine bacteriene.

Leucocitele trec prin motilitate prin peretele sinusoidal, eritrocitele intră în sinusoide printr-un gradient existent la nivelul peretelui. Megacariocitele formează fine procese care traversează peretele și se fragmentează la capete, eliberând plachetele.

Vascularizația măduvei osoase

Vasele măduvei osoase sunt următoarele:

- **Artera nutritivă** pătrunde printr-un foramen nutritiv la nivelul

diafiziei.

- **Arterele metafizelor** pătrund la nivelul capetelor osului și se unesc cu artera nutritivă.
- **Arterele longitudinale centrale** sau arteriole iau naștere din artera nutritivă, fiind situate la nivelul măduvei osoase hematogene.
- **Arterele radiale sau capilarele arteriale comune** iau naștere din arterele longitudinale, având două traiecte posibile:
 - Unul spre osul compact al diafiziei pe care îl părăsesc prin mici **vene periostale**;
 - Altele dau naștere **sinusurilor medulare**.
- **Venele longitudinale centrale** colectează sângele sinusoidelor.
- **Vena nutritivă** colectează sângele din venele longitudinale centrale și iese prin foramenul nutritiv.

Celulele unei linii sunt situate în **insule** sau **cordoane hematopoietice**. Fiecare insulă în care se dezvoltă eritrocitele prezintă o poziție învecinată peretelui sinusoidal. Megacariocitele sunt situate tot în vecinătatea peretelui sinusoidal și își descarcă plachetele direct în sinus prin deschideri tranzitorii denumite **aperturi** sau **pori transcelulari**. Granulocitele se dezvoltă în insule situate la distanță de peretele sinusului. Când sunt mature, granulocitele migrează spre sinusoid și intră în fluxul sanguin.

Eritropoieza

Maturarea eritrocitelor- eritropoieza semnifică diferențierile care au loc spre un stadiu în care au capacitatea de a-și exercita toate funcțiile specifice.

Procesul esențial în maturarea eritrocitelor îl constituie **sinteza de hemoglobină**, cu formarea unui corpuscul mic, anucleat, biconcav. În timpul acestui proces, au loc câteva modificări majore: volumul scade, nucleolii diminuează până devin invizibili în MO, scade diametrul nuclear și cromatina devine din ce în ce mai densă, până când nucleul capătă un aspect piknotic și este în final exclus din celulă. Apare o scădere gradată a numărului de PR din citoplasmă, exprimată prin diminuarea bazofiliei, urmată de o creștere simultană a proporției de hemoglobină, exprimată prin apariția și creșterea acidofiliei citoplasmei și mitocondriile dispar treptat.

În loc 3-5 diviziuni intermediare între proeritroblast și eritrocitul matur.

Dezvoltarea unei hematii de la prima celulă recognoscibilă a seriei până la eliberarea reticulocitelor în sânge are loc în aproximativ 5-7 zile.

Un rol important în producerea hematiilor îl au:

- **Eritropoietina**- glicoproteină produsă de celulele interstițului renal care stimulează ARNm pentru globină, proteina componentă a moleculei de hemoglobină;
- **Aminoacizi**;
- **Fier**;
- **Acid folic**;
- **Vitamina B12**;
- **Factorul intrinsec Castle**; $\rightarrow \text{Fe}, \text{Fe}$
- **Hormonii androgeni**.

GEMM-CFU, sub influența Epo, a GM-CSF, IL-3 și a IL-4 se transformă în E-CFU. Celula E-CFU, sub influența Epo se transformă în Proeritroblast, capul de serie al liniei eritrocitare.

Diferențierea și maturarea eritrocitelor implică formarea, în ordine, a următoarelor celule:

1. **Proeritroblastul**: are o durată de viață de 20 de ore, dimensiunile sale sunt de 12-20 μm și reprezintă prima celulă recognoscibilă a seriei eritroide; nucleul său este mare, eucrom, cu 2-3 nucleoli evidenți, cu citoplasma redusă, bazofilă, datorită abundenței PR.
2. **Eritroblastul bazofil** are o durată de viață de 20 de ore, dimensiuni de 16 μm , prezintă un nucleu condensat, fără nucleoli evidenți și o citoplasmă puternic bazofilă, datorită RER și PR implicați în sinteza de hemoglobină, care începe să fie prezentă sub forma unor mici particole.
3. **Eritroblastul policromatofil** (*chroma*-culoare; *philein*-a place, lb. greacă) rezultă în urma a trei mitoze, urmate de maturare, are o durată de viață de 25 de ore, dimensiuni de 10-16 μm ; nucleul este condensat, fără nucleoli, PR se reduce și câteva arii citoplasmatice devin încărcate cu hemoglobină, căpătând culori variate; reprezintă ultima celulă a seriei capabilă de diviziune.

4. **Eritroblastul ortocromatofil** sau **Normoblastul** are o durată de viață de 25-30 de ore, dimensiuni de 8-9 μm , nucleul apare și mai condensat, citoplasma pierde orice arie de bazofilie, devenind uniform acidofilă, granulară datorită hemoglobinei, mitocondriilor și a ribozomilor; datorită microfilamentelor conținute emit pseudopode prin care se înșinuează prin porii celulelor endoteliale.
5. **Reticulocitul** sau **Eritrocitul policromatofil** are o durată de viață de 3 zile și rezultă în urma excluderii nucleului, fiind înconjurat într-o capsulă citoplasmatică redusă, restul citoplasmei ajungând în sinusoid; conține un număr redus de PR, RER care agregă în rețea la tratarea cu un colorant supravital- Albastru strălucitor de crezil; este prezent în proporție de 1-2 % din hematitele sanguine și se maturează, cu dispariția RER în 2-3 zile.
6. **Eritrocitul** rezultă în urma pierderii poliribozomilor.
Celulele seriei eritroide sunt situate în **însule eritroblastice**, în apropierea unui macrofag. Acesta distruge eritrocitele îmbătrânite și transferă fierul prin feritină/ hemosiderină și complexul proteic care conține fier către eritroblaste; globina este transformată în aminoacizi care sunt reutilizați; de asemenea distruge nucleii excluși de eritroblaste și produce factori de creștere care influențează hematopoieza.

Granulocitopoieza (Maturarea granulocitelor sau Leucopoieza)

GEMM-CFU, sub influența GM-CSF, G-CSF și a IL-3 se transformă în GM-CFU sau NM-CFU. NM-CFU (pentru neutrofile și monocite) se transformă, sub influența IL-3, în N-CFU din care vor deriva neutrofilele și în M-CFU din care se vor dezvolta monocitele. Eozinofilele provin dintr-o celulă precursor diferită, E-CFU care este stimulată de IL-5 și bazofilele din altă celulă: B-CFU.

Granulocitopoieza durează 11 zile și înregistrează următoarele etape:

1. **Mieloblastul** este cea mai tânără celulă recognoscibilă din seria mieloidă, are dimensiuni de 14-20 μm , nucleul este mare, cu o cromatină fină, dispersată, cu 1-5 nucleoli evidenți, citoplasma

este palid bazofilă, conținând complex Golgi și mitocondrii, suferă 2-4 mitoze transformându-se în următorul stadiu.

2. **Promielocitul** prezintă dimensiuni de 18-24 μm ; nucleul său este sferic sau reniform, cromatina mai densă la periferie, cu o ancoșare în dreptul zonei citoplasmice mai clare corespunzătoare centrozomului; citoplasma este mai abundentă, bazofilă, cu ribozomi, aparat Golgi, mitocondrii, RER și granule azurofile care conțin enzime lizozomale și mieloperoxidază; suferă 1-2 mitoze și se transformă în următorul tip de celulă.
3. **Mielocitul** neutrofilic, bazofilic și eozinofilic sunt mai mici, cu granule specifice care cresc treptat în cantitate, nucleul devine mai condensat, reniform;
4. **Metamielocitul** prezintă nucleul curbat situat la periferie, cromatina condensată și o citoplasmă acidofilă, cu mai mult de 80% granulații specifice care determină subtiparea în: neutrofilic, eozinofilic și bazofilic.
5. Granulocitul neutrofilic prezintă un stadiu intermediar al cărui nucleu are aspect bastoniform, curbat, fiind denumit "**celulă în bandă**". Dacă acestea apar în proporție importantă în sânge, apare un viraj la stânga semnificativ clinic, indicând de obicei o infecție bacteriană.
6. **Granulocitul** prezintă o lobare evidentă a nucleului: multiplă în cazul neutrofilului, bilobare pentru eozinofil și lobare mai puțin evidentă pentru bazofil.

Neutrofilele suferă în general trei mitoze în cursul dezvoltării liniei lor. Neutrofilelor li se pot descrie o serie de compartimente funcționale și anatomice, după cum urmează:

1. **Compartimentul formator medular** care conține celula stem, mielocitul și granulocitul; acest compartiment se poate divide într-un compartiment mitotic de aproximativ 3 zile și un compartiment de maturare de aproximativ 4 zile.
2. **Compartimentul medular de stocaj** acționează ca un sistem de tampon, capabil de a elibera un număr mare de neutrofile mature, la cerere, în aproximativ 4 zile.
3. **Compartimentul circulant** constă în neutrofile suspendate în plasmă, circulând în vasele sanguine.

4. **Compartimentul de marginație** conține neutrofilele prezente în sânge dar care nu circulă, fiind temporar excluse din circulație prin vasoconstricție sau, în special în plămâni, pot adera la endotelii; reprezintă cam aceeași proporție ca și compartimentul circulant, cu un schimb constant de celule între ele. Timpul de înjumătățire în aceste compartimente este de 6-7 ore.

Primele 2 compartimente sunt de aproximativ 10 ori mai mari ca al II-lea și al IV-lea.

Neutrofilele, ca și alte granulocite, intră în țesutul conjunctiv prin traversarea joncțiunilor inter-endoteliale ale capilarelor și a venulelor postcapilare prin procesul de **diapedeză**.

5. **Compartimentul situat în țesutul conjunctiv** are o durată de 1-4 zile, după care neutrofilele mor chiar dacă nu și-au îndeplinit funcția de fagocitoză.

Limfocitopoieza

Limfocitele se disting mai ales pe baza mărimii, structurii cromatinei și a prezenței nucleolilor. Pe măsură ce limfocitele devin mature, cromatina devine mai compactă, nucleolii devin mai puțin evidenți și celulele scad în mărime. În plus, subșeturi adăunează receptori distinctivi de suprafață în timpul diferențierii, posibil a fi detectați prin tehnici de imunocitochimie.

Toate celulele progenitor ale limfocitelor își au originea în MO, L-CFU reprezentând circa 30% din celulele nucleate medulare. Unele din limfocite relativ nediferențiate migrează în timus, unde capătă atributele LT. Ulterior vor popula regiuni specifice din organele limfoide periferice. Alte limfocite rămân în măduvă, se diferențiază în LB și migrează spre organele limfoide periferice unde se multiplică, ocupându-și compartimentele specifice.

Stadiile parcurse în cursul limfopoiezei sunt denumite **Celule tranziționale**, de două tipuri:

1. **Limfoblastul** este o celulă mare, de 15-20 μm , cu nucleul central, cu 1-2 nucleoli evidenți, cu citoplasma bazofilă; încorporează TMT, se divide de 2-3 ori și se transformă în stadiul următor.
2. **Prolimfocitul** este mai mic, cromatina nucleară relativ mai condensată, fără antigene de suprafață care marchează LT sau LB;

în timus sau în MO, sintetizează receptori caracteristici ai suprafețelor celulare dar nu se recunosc în colorațiile de rutină ci prin tehnici de imunocitochimie. Prolimfocitele T migrează în timus, pe când prolimfocitele B rămân în măduva osoasă.

Limfocitele B dezvoltă receptori de tip imunoglobulinic, prin sinteza lanțurilor grele μ , δ și a lanțurilor ușoare κ , λ , prin rearanjamente genice.

Monocitopoieza

Din GM-CFU, sub influența M-CSF, GM-CSF și a IL-3 se formează M-CFU, care se va transforma în Monoblast.

Monocitopoieza durează 8-10 zile, cu un interval de circa 55 de ore până la stadiul de Premonocite și înregistrează următoarele stadii:

1. **Monoblastul** reprezintă o celulă angajată, virtual identică mieloblastului ca morfologie, cu dimensiune de aproximativ 20 μm , cu cromatina nucleară dispersată, nucleolul fiind vizibil și citoplasma abundentă, moderat bazofilă.

2. **Promonocitul** are dimensiuni de 15-18 μm , cu un nucleu mare, ușor indentat, cu cromatina laxă, nucleolii evidenți și citoplasma mai puțin bazofilă, conținând granule azurofile numeroase, RER, complex Golgi și mitocondrii; prezintă receptori de suprafață pentru C_3 și divide de 2 ori și dă naștere următorului stadiu. Cam $\frac{1}{2}$ prezintă o replicare lentă, reprezentând populația de rezervă și $\frac{1}{2}$ prezintă o diviziune rapidă.

3. **Monocitul** are dimensiuni de 15-16 μm , un nucleu reniform eucrom, citoplasma conține o cantitate ridicată de RER care îi conferă bazofilia, complex Golgi extins, în care se formează granule de condensare care reprezintă lizozomi primari, ca granule fine azurofile; suprafața prezintă receptori pentru C, Fc γ , Ag HLA. Ele constituie sectorul de rezervă sau intră în fluxul sanguin, circulă de la 8 ore până la maximum 3 zile și ajung în țesutul conjunctiv, unde se maturează în:

4. **Macrofage** care funcționează câteva luni (75-100 zile).

Trombocitopoieza

Din GEMM-CFU ia naștere Meg-CFU care devine, sub influența Trombopoietinei Megacarioblast.

1. **Megacarioblastul** este situat în apropierea sinusoidelor, are dimensiuni de 15-50 μm diametru, nucleul este mare ovoidal sau reniform, cu numeroși nucleoli; devine înalt poliploid ($\times 30$ ADN) înainte ca să aibă loc diferențierea citoplasmatică; citoplasma este redusă, omogenă, intens bazofilă datorită conținutului de ribozomi, PR și a aparatului Golgi, conține și granule azurofile; se divide prin endomitoză și în 10 zile se transformă în următorul stadiu.

2. **Promegacariocitul** prezintă dimensiuni de circa 45 μm , o citoplasmă abundentă și un nucleu mai mare.

3. **Megacariocitul** este o celulă gigantă, de 35-150 μm , de formă rotundă, cu câteva procese scurte, cu un nucleu lobat, neregulat, cu cromatina condensată, fără nucleoli evidenți, cu 32-64 n; citoplasma conține numeroase mitocondrii, centrioli multipli, RER bine dezvoltat și un complex Golgi extins din care se produc granule α și vezicule cu enzime lizozomale- granule λ . Invaginări ale membranei plasmactice se ramifică în interior, sub forma unor membrane de demarcație care definesc arii care vor fi eliminate sub forma unor **benzi**, nucleii rămânând în măduvă unde vor fi fagocitați. Se pot descrie 3 stadii:

a. **trombocitogen** care conține ribozomi perinucleari, complex Golgi situat în zona medie și la periferie filamente și microtubuli;

b. **granular** care concentrează vezicule, lizozomi, mitocondrii, conferindu-i intensitatea culorii și caracteristica fin granulară;

c. **vacuolat** care prezintă microvacuole golgiene și 5-8 invaginări ale membranei spre care se orientează **veziculele de demarcație**, realizând 1000-1500 de **teritorii secundare** care vor da naștere **proplachetelor** și acestea plachetelor.

4. **Plachetele**: un număr de 4000-6000 plachete ia naștere dintr-un megacariocit.

TIMUSUL

Definiție

Timusul este un organ limfo-epitelial care ajunge la dezvoltare maximă în relație cu greutatea corporală, imediat după naștere, până în copilărie, suferind un proces de involuție după pubertate.

Timusul prezintă o greutate de 10-35 g la naștere, ajunge la 50 g la pubertate și ulterior involuează, spre un țesut fibro-adipos de 5-15 g. De asemenea involuția timică este asociată cu stressul extrem și cu infecția cu HIV.

Localizare și aspect general

Timusul este localizat în mediastinul anterior. Prezintă o formă piramidală turtită, cu baza sprijinită de pericard, cu vârful în sus.

Histogeneză

Pe când organele limfoide non-timice își au originea exclusiv în mezenchim (mezoderm), timusul are o **origine duală**. La 12-13 zile de la formarea **mugurilor epiteliali** (în săptămâna a 6-a), celulele stem limfoide multipotente CFU-L migrate din măduvă (origine din **celulele mezenchimale**) invadează organul. Primordiul epitelial este dezvoltat din endodermul celei de-a treia și a patra pungi faringiene, având origine comună cu paratiroidele.

Histoarhitectonie

Timusul prezintă o **capsulă** conjunctivă, în care se pot observa vase, nervi și lobuli de țesut adipos alb și brun. Capsula trimite **septuri** care penetrează în parenchim, divizându-l în doi **lobi** și aceștia în **pseudolobuli**. Fiecare pseudolobul prezintă câte o zonă periferică, denumită **corticală** și o zonă centrală, **medulară**. Corticalele sunt întunecate, puternic bazofile și medularele sunt palid bazofile sau chiar ușor acidofile. Medularele nu sunt separate prin septuri (septuri incomplete), comunicând cu zone similare ale altor pseudolobuli, astfel încât aspectul observabil pe preparatele microscopice, de compartimentare completă, este fals.

Cortexul (corticala) este compus dintr-o populație numeroasă de **limfocite pre-T (timocite)**, **celule epiteliale reticulare (epiteliocite)** dispersate și câteva **macrofage**.

Timocitele exprimă pe suprafață integrine care determină localizarea lor sau “homingul”. Timocitele imature au 10-12 μm și, pe măsură ce se maturează, ajung la 8 μm . Cele mai tinere sunt mai mari, dispuse imediat sub capsulă, cu o cantitate crescută de citoplasmă, ceea ce le conferă o tentă mai palidă, unele conțin figuri mitotice. Multe prezintă aspecte de liză sau rexă, deoarece celulele cu mutații sunt neviabile, 80-98% din populația timocitară dispărând în cursul procesului de maturare, prin fenomenul de apoptoză, fiind ulterior fagocitate de macrofage- motiv pentru care timusul mai este denumit și “**cimitiril limfocitelor T**”. Deși majoritatea limfocitelor sunt distruse în cortex, un număr redus migrează către medulară. Timocitele se divid, suferă rearanjamente genice, încep să exprime receptori antigen-specfici pentru celulele T și devin imunocompetente pe măsură ce migrează către medulară.

Celulele epiteliale reticulare (epiteliocitele) din corticală sunt greu observabile în MO, fiind ascunse de abundența de timocite, dar structura și tipurile au fost elucidate prin ME, astfel:

- **Tip 1 (epiteliu subcapsular sau perivascular)**, situate de-a lungul capsulei, septurilor și spațiilor perivasculare, prezintă câte un nucleu neregulat, cu nucleol evident, aparat Golgi bine reprezentat, mitocondrii, cisterne de RER și granule electron-dense ocazionale; stabilesc joncțiuni *occludens* prin care îndeplinesc o funcție de barieră;
- **Tipul 2** se află în cortexul mediu și prezintă formă stelată, câte un nucleu mare, palid, cu nucleol evident, citoplasmă palidă, cu mănunchiuri de tonofilamente, RER, complex Golgi, lizozomi; stabilesc între ele joncțiuni prin desmozomi; exprimă MHC de clasă I și II; îndeplinesc o funcție de compartimentare (a corticalei timice);
- **Tipul 3** se găsesc profund în cortex și la limita dintre corticală și medulară, atât citoplasma, cât și nucleul exprimând o gamă largă de densități electronice; în general nucleul prezintă heterocromatină periferică și citoplasma prezintă procese citoplasmatic lungi, conține numeroase tonofilamente, cisterne de RER și vacuole; exprimă MHC de clasă I și II; realizează o barieră funcțională între cortex și medulară. Tipurile 2 și 3 sunt considerate **celule dolcă timice**, având în comun prezența unor depresiuni citoplasmatic, ca

niște buzunare, în care se maturează timocitele, sunt jonctionate prin desmozomi și emit prelungiri pe fața internă a capsulei și septurilor, trimit manșoane pericapilare, asemănător astrocitelor în SNC, realizând un micromediu izolat pentru timocite;

▪ **Tipul 4** se află în cortexul profund dar sunt mai numeroase în medulară, se colorează mai intens, prezintă nucleu neregulat ca formă, heterocromatici, procese citoplasmice fine, bogate în tonofilamente, RER dilatat, mitocondrii, complexe Golgi și vacuole; exprimă Ag HLA clasă II.

Epiteliocitele prezintă receptori pentru IL-4 care direcționează fenotipurile diferite pe care le pot avea. Tipul 1 de celule reticuloepiteliale secretă un peptid chemotactic, **timotaxina** pentru limfocitele pre-T. Acesta este o $\beta 2$ microglobulină care participă la crearea homingului celulelor T. Epiteliocitele corticale (mai ales celulele doică) mai secretă așa numiții **hormonii timici**:

- **timozină $\alpha 1$, $\alpha 4$, $\beta 4$** ;
- **factorul timic seric**;
- **timopoietina**;
- **timolina**.

Hormonii timici sunt implicați în diferențierea timocitelor. La rândul lor, timocitele influențează microarhitectura celulelor reticuloepiteliale prin așa numitul fenomen de „crosstalk”.

Epiteliocitele mai produc: **IL-1, IL-2, IL-4, PG** cu funcții similare hormonilor timici, **CSF, Interferon γ , oxitocină** și **vasopresină** pe care le cuplează cu proteinele carier, de tipul neurofizinelor.

Macrofagele sunt dispersate, fiind mai numeroase la joncțiunea corticală-medulară, împiedicând trecerea moleculelor între corticală și medulară, fiind denumite macrofage “santină”. Macrofagele conțin numeroși fagozomi mari care se pot evidenția prin colorația PAS, conferind acestora denumirea de **celule PAS**. Ele pot secreta **IL-1, IL-2, IL-4, TNF** care influențează maturarea celulelor T și proliferarea clonală.

Medulara conține un număr mare de celule epiteliale reticulare, spre deosebire de predominanța limfocitelor în cortex, de unde și deosebirea de culoare dintre cele două zone.

Celulele reticuloepiteliale sunt de mai multe tipuri:

- **Tipul 4** stabilesc joncțiuni *occludens* între ele și cu tipul 3; tipurile 3 și 4 realizează o barieră la joncțiunea cortico-medulară;
- **Tipul 5** se găsește în grupuri mici la joncțiunea cortico-medulară, dispersate în medulară, cu nucleu neregulat sau elongat, heterocromatic, cu nucleol evident, citoplasmă redusă și numeroși PR;
- **Tipul 6** sunt mari, palide, cu nucleu eucromi, nucleoli evidenți, cisterne lungi, paralele de RER, structuri tubulare; unele sunt rotunde, altele sunt aplatizate și tind să se aglomereze, fiind joncționate prin desmozomi, învelindu-se una pe alta, devin din ce în ce mai aplatizate, degenerate, acumulează picături lipidice, granule de keratohialină și filamente de citokeratină pe care le vor stoca în centrul unor formațiuni concentrice acidofile patognomonice pentru timus, **corpusul Hassall**, cu dimensiuni de 10-100 μm. Se pare că acești corpusculi produc hormoni timici. !

Celulele T care prezintă capacitatea de a răspunde la Antigene în asociație cu MHC părăsesc timusul direct prin pereții **venulelor postcapilare cu endoteliu înalt** (HEV) situate la joncțiunea cortico-medulară sau migrează spre structurile limfoide non-timice, acumulându-se ca limfocite T, în situsuri specifice- **arii timo-dependente**: zonele paracortice ale limfoganglionilor, tecile limfatice periarteriolare (PALS- „periarteriolar lymphatic sheath”) din pulpa albă splenică, ariile interfoliculare amigdalene, ariile interfoliculare ale plăcilor Peyer.

Alte tipuri celulare întâlnite în timus sunt: celule dendritice și rare neutrofile, eozinofile, LB, plasmocite și celule mioide dispersate.

Vascularizația

Arterele aferente (ramuri din artera mamară internă și artera tiroidiană inferioară) intră în timus prin capsulă, se ramifică și penetrează organul, urmărind septurile conjunctive. Arteriiolele

părăsesc septurile pentru a pătrunde în parenchim, de-a lungul limitei corticală-medulară. La acest nivel se realizează o **rețea arteriolară anastomozată**. Arteriolele dau capilare care pătrund în cortex având un traseu arcuat, ajungând în final la medulară, unde drenează prin venule. Medulara este irigată de **capilare fenestrate** provenind din arteriolele de la jonțiunea cortico- medulară și este drenată prin **venule postcapilare** care primesc și capilarele de întoarcere din zona corticală. **Capilarele timice corticale** prezintă un endoteliu nefenestrat și o MB groasă. În jur se găsește un strat de celule reticuloepiteliale în contact cu celulele endoteliale, trimițând procese fine prin MB.

Bariera sânge-timus este realizată de: **celulele endoteliale jonționate** prin jonțiuni aderente de tip zonulă, **MB continuă**, groasă, **pericite**, **epiteliocite stromale de tip I**, rețea de **reticulină** și **macrofage**. Această barieră împiedică penetrarea cortexului timic de către antigenele circulante.

La jonțiunea cortico-medulară, prin confluarea capilarelor se găsesc **venulele postcapilare cu endoteliu înalt (HEV)**. Acestea conțin glicoproteine apicale recunoscute de celulele T prin CD, urmând diapedeza, cu scurtcircuitarea restului circulației, astfel încât limfocitele T ajung direct în sânge.

Venele medulare pătrund în țesutul conjunctiv al septurilor și părăsesc timusul prin capsula sa, având traiect invers arterelor. Nu există barieră în medulară. Vasele sunt prevăzute cu un țesut conjunctiv perivascular alcătuit din fibre reticulare, fibroblaste, macrofage și plasmocite. Macrofagele fagocitează moleculele antigenice care pot scăpa din lumenul capilar.

Timusul nu are vase limfatice aferente și nu constituie un filtru pentru limfă, așa cum realizează limfoganglionii. Puținele vase limfatice din timus sunt toate eferente, sunt localizate în pereții vaselor sanguine și în țesutul conjunctiv al capsulei și septurilor.

Inervația

Inervația timusului este bogată, tip adrenergic/ colinergic. În stările de stress apare o expresie intensă a markerilor epiteliali cu

dependență față de corticoizi.

Reglarea

Timusul este ținta unor hormoni:

- **Adrenocorticoizii** (stimulați la rândul lor de ACTH produs de hipofiza anterioară) reduc numărul și rata mitotică a timocitelor din corticala timusului; timocitele corticale nu au steroid-dehidrogenază, ceea ce le face foarte sensibile la administrarea de corticoizi;
- **Hormonii sexuali feminini și masculini** accelerează involuția timică, castrarea având efect opus;
- **Hormonul de creștere** (somatotropina) stimulează nespecific dezvoltarea timusului.

Histofiziologie

Limfopoieza timică este **antigeno-independentă** (antigenele nu au acces datorită capilarelor barieră) și **policlonală** (se realizează numeroase mutații, corespunzând unor receptori numeroși față de antigene).

Pretimocitele din MO, care exprimă **CD34** și **deoxinucleotidtransferaza terminală (Tdt)** ajung în corticala superficială, unde, sub influența hormonilor timici, inclusiv a IL-1, IL-2 devin limfocite T care suferă un proces de maturare sau de „**educație timică**”. Maturarea are loc ca un proces de diferențiere, cu apariția de markeri de suprafață, unii **tranzitorii (CD 5, 6, 7)** și unii **permanenți (CD 1, 2, 3, 4, 8)**. În cursul acestui proces, se pot descrie mai multe stadii succesive, după cum urmează:

- **Stadiul dublu negativ**, în care timocitele exprimă CD2 și CD7;
- **Stadiul mediu**, în care timocitele exprimă CD1;
- **Stadiul dublu pozitiv**, în care timocitele exprimă TcR (recunoaște Ag în asociație cu MHC: 90% de tip $\alpha\beta$ și 5% tip $\gamma\delta$), CD3, CD4 și CD8; unele rămân CD4,8⁺ (75%) și altele CD4,8⁻, toate acestea fiind distruse;
- **Selecția pozitivă** a timocitelor care recunosc MHC self;
- **Selecția negativă** a timocitelor care recunosc Ag self;
- **Stadiul unic pozitiv**, fie CD4⁺ (helper), fie CD8⁺ (citotoxice).

Pătologie

Aplazia timică congenitală (Sindromul Di George) se caracterizează prin absența imunității celulare, ceea ce conduce la infecții. Datorită originii comune embrionare, Sindromul se însoțește de absența paratiroidelor care determină tetanie. Experimental, în cazuri de timentomie neonatală la șoareci (șoareci "nuzi") se poate obține toleranța grefelor.

ORGANE LIMFOIDE SECUNDARE

OLS sunt populate de LT și LB naive. Aici ele vor suferi un proces de maturare și diferențiere antigeno-dependent și monoclonal pentru a realiza cele două tipuri de răspunsuri imune:

- Răspuns de tip umoral, realizat în zonele timoindependente; (L_B)
- Răspuns de tip celular, realizat în zonele timodependente. (L_T)

OLS se găsesc într-o dinamică permanentă, consecință a răspunsului imun.

LIMFOGANGLIONII

Aspect general

Limfoganglionii reprezintă organe încapsulate situate de-a lungul circulației limfatice. Prezintă o formă alungită, cu o față convexă, pe unde pătrund limfaticele aferente și una concavă, hilul, pe unde părăsesc organul vasele limfatice eferente, venele și pătrund arterele, fără a se constata o legătură între circulația eferentă și sânge.

Histoarhitectonie

Limfoganglionii sunt investiți cu câte o **capsulă** conjunctivă care trimite **septuri** incomplete în interiorul organului și îl compartimentează, fără a delimita lobuli. Pe capsulă și septuri se inseră scheletul fibrilar, ca suport al populației mobile reprezentată de limfocite.

Stroma este cito-fibrilară alcătuită dintr-o rețea de fibre de reticulină pe care se găsesc celule reticulare de origine

mezenchimală, stelate sau elongate, cu un nucleu ovalar, eucrom și o cantitate redusă de citoplasmă acidofilă. Aceste celule prezintă capacitatea de a prelua coloranți și materiale coloidale.

Ele sunt de patru tipuri, conform observațiilor de TEM, imunocitochimiei și autoradiografiei:

- ✦ Celule reticulare de tip **Fibroblastic**; acestea sintetizează și secretă fibre de reticulină și substanța fundamentală asociată stromei, observabile în MO; procese citoplasmatiche elongate înconjură mănunchiurile de reticulină, izolându-le efectiv de parenchim;
- ✦ **Macrofagice** (fixe), plasate pe stromă;
- ✦ **Celule foliculare dendritice** cu multiple procese citoplasmatiche fine, ramificate, interdigitate printre LB în centrii germinali, realizând astfel “homingul” LB; complexe Ag-Ac aderă la procesele lor citoplasmatiche prin intermediul receptorilor pentru Fc, astfel încât celula poate reține Ag pe suprafața sa săptămâni, chiar luni; deși procesul se apropie de adeziunea complexelor Ag-Ac la macrofage, Ag nu este în general endocitat; aceste celule nu sunt APC pentru că nu prezintă molecule MHC de clasă II.
- ✦ **Celule dendritice interdigitate** care realizează “homingul” LT.

Parenchimul constă din acumulări de țesut limfoid care recunoaște materialele antigenice din limfă și inițiază un răspuns imun, fiind organizat într-o zonă periferică, mai bazofilă, denumită corticală și o zonă centrală, mai slab bazofilă, denumită medulară. La rândul ei corticală este subdivizată într-o arie externă, denumită corticala superficială și una spre medulară, denumită corticala profundă sau paracorticală.

Corticala superficială conține o serie de structuri nodulare, denumite foliculi limfatici. Foliculii sunt de două tipuri:

- ✦ **Foliculii primari** constau dintr-o populație efectorie omogenă de limfocite B în repaus funcțional; sunt sferici sau ovoizi, omogeni, bazofili; LB li se alătură Th, celule dendritice foliculare unite prin desmozomi și macrofage;
- ✦ **Foliculii secundari** prezintă două zone:

- **Coroană** sau **manta** de limfocite mai densă, alcătuită din LB în stadiul G0, câteva Ts, celule reticulare, macrofage; prezintă o zonă mai groasă denumită **capișon**, situat către capsula organului;

- **Centru clar sau germinativ** în interior, mai palid, care reprezintă expresia morfologică a unui răspuns imun desfășurat la nivelul ganglionilor; conține limfocite activate, bogate în citoplasmă, înconjurată de celule stromale de delimitare; prezintă o **hemizonă întunecată** opusă capișonului, care conține LB în stadiu de transformare blastică care ulterior migrează spre cealaltă **hemizonă mai clară**, în care se poate observa și degenerarea unor clone; conține două tipuri principale de celule:

- **centroblastele** reprezintă LB în transformare blastică și expansiune clonală (centrocite activate în stadiul G1), mai numeroase în zona întunecată, cu nucleu ovoizi, eucromi, nucleol alipit membranei nucleare, citoplasma abundentă, intens bazofilă, datorită conținutului ridicat de PR, unele cu figuri mitotice. Centroblastele suferă un proces de diferențiere precoce, prin comutația lanțurilor grele γ , α , ϵ (mutație hipersomatică), zona variabilă prezentând o afinitate de maturare.
- **centrocite** mai mici, cu citoplasma mai redusă, mai slab bazofilă, cu nucleul ușor ancoșat, indentat, mai neregulat, mai mic, unii clivați, mai heterocromatici, reprezentând celule cu memorie

Macrofagele sunt în general mai numeroase în hemizona întunecată, pot prezenta o citoplasmă mai clară datorită fagocitozei, pot conține structuri mai dense, denumite "corpi tingibili" și conferă aspectul de "cer înstelat".

Limfocitele B nou formate migrează la periferia foliculului, mai ales în zona capișonului, unde își continuă maturarea spre plasmocite, sub influența IL-4, 5, 6.

Imunoblastele reprezintă limfocite în stadiul G2, sunt CD4+, sunt dispuse la periferia foliculilor, prezintă câte un nucleu mare, central, cu câte un nucleol.

Plasmocitele migrează spre zona medulară, unde încep o sinteză intensă de Ig (celule efectorii).

Majoritatea Ag sunt timodependente, astfel încât **celulele T4** de la periferia foliculilor, lipsite de capacitatea de a recunoaște un Ag nativ, necesită APC, sub formă de **celule foliculare dendritice** jonctionate prin desmozomi.

Hemidiscul întunecat conține și celule NK.

Zona paracorticală este T-dependantă, conținând predominant LT, CD4+, mici, dispuse difuz, fără a prezenta foliculi. Sub influența Ag, suferă transformare blastică, expansiune clonală, devenind **imunoblaste** intens producătoare de IL. Se realizează eventual selecția T8, în vederea unui răspuns imun mediat celular. Zona paracorticală suferă un proces de hiperplazie în reacțiile mediate celular. Zona paracorticală mai conține **celule interdigitate stelate**, cu funcție de APC, fără receptori Fc sau CD1.

Medulara conține două tipuri de structuri:

- **Cordoane medulare**, mai intens colorate, ca extensii ale cortexului intern, conțin **LB, LT** (efectorii și cu memorie), **plasmocite** și alte **leucocite**;
- **Sinusuri limfatice medulare** parțial tapetate de celule reticulare și macrofage, ca și sinusurile corticale și paracorticale, unindu-le cu o rețea laxă; se asociază cu celule dendritice/ foliculare care funcționează ca APC.

Un stimul antigenic ajuns la nivel limfoganglionar este preluat de APC care îl prezintă LT. Acesta, în urma procesului de recunoaștere, va induce un răspuns umoral. Stimularea prin complexe imune determină declanșarea răspunsului imun chiar prin LB, prin receptori pentru Fc γ, deci pot funcționa ca APC.

Circulația

Circulația limfatică

Vasele limfatice aferente pătrund prin capsulă și colectează în **sinusul marginal** sau **subcapsular**. Acesta se găsește în plină stromă citofibrilară, având o morfologie similară cu vasele capilare și fiind tapetat de:

- Endoteliu continuu spre capsulă;

- Endoteliu fenestrat spre parenchim.

Particularitatea morfologică a sinusului limfatic subcapsular constă în prezența unui lumen traversat de fibre reticulare, fiecare având pe suprafață un manșon citoplasmatic aparținând celulelor endoteliale, denumit “**retoteliu**” (endoteliu ce învelește fibrele reticulare). Datorită acestor particularități morfologice, circulația este turbulentă, ceea ce reduce viteza și creează posibilitatea pentru limfocite de a ieși din lumen și a pătrunde în parenchim.

Sinusurile corticale, intermediare sau perifoliculare sunt mai înguste, se găsesc în continuitatea sinusului subcapsular și prezintă o morfologie similară, cu endoteliu continuu spre septul învecinat și discontinuu spre țesutul limfatic adiacent.

În paracorticală nu se mai observă sinusuri, datorită numeroaselor LT.

În medulară se găsesc sinusuri largi, pericoordonale.

Limfa este colectată în final de vase limfatice eferente, prevăzute, ca și cele aferente, cu valve.

Circulația sanguină

Sângele este adus de arterele care pătrund pe la nivelul hilului și trimit anse capilare foarte dezvoltate în corticală, în jurul foliculilor. Ulterior, se grupează în **venulele postcapilare cu endoteliu înalt**, în zona paracorticală. Acestea reprezintă locul de migrare între L din sânge și L care se vor situa în limfoganglioni, datorită moleculelor de adeziune. Adrezinele vasculare se cuplează la moleculele “homing” ale L astfel:

- CD34 se cuplează la selectinele L;
- V CAM1 se cuplează la CD29 și CD44.

Histofiziologia

Fiecare limfoganglion primește limfa unei regiuni a corpului, fiind denumit “nodul satelit”. Pe măsură ce limfa curge prin sinusuri, $\geq 99\%$ din Ag și resturile celulare sunt îndepărtate prin intermediul activității fagocitare a macrofagelor.

Infecțiile determină stimularea Ag și determină lărgirea limfoganglionilor, cu formarea de centri germinali multipli, cu proliferarea celulară (plasmocitele, care în mod normal sunt 1-3%,

suferă o creștere numerică marcată). L ajung prin vasele limfatice eferente în sânge. L se întorc în limfoganglioni, prin părăsirea sângelui, prin vase sanguine specifice, HEV. L pot fi recirculate, astfel L stimulate local din limfoganglionii sateliți vor informa alte organe limfoide, determinând un răspuns imun generalizat. Recirculația constantă a L determină o monitorizare constantă a tuturor componentelor corpului privind prezența Ag străine.

Limfoganglionii îndeplinesc funcția de filtru pe calea circulației limfatice, astfel încât în cazul unor infecții apare **limfadenita regională**. Limfoganglionii participă și la realizarea apărării nespecifice, prin macrofage și sunt sediile răspunsului imun specific, constând în limfopoieza din centrul germinal, antigeno-dependentă, monoclonală (nu proliferază decât L care au recunoscut un anumit Ag).

SPLINA

Definiție

Splina reprezintă cea mai largă acumulare de țesut limfoid din organism, prezentând o mare abundență de celule fagocitice în contact apropiat cu sângele, realizând astfel apărarea împotriva microorganismelor, locul de distrugere a hematiilor și de formare a L activate care trec în sânge.

Structură generală

Splina este prevăzută cu o **capsulă** de țesut conjunctiv dens semiordonat. La nivelul suprafeței mediale, în dreptul hilului, din capsulă se desprind **septuri** care conțin nervi și ramificațiile arterei splenice (**arteriole trabeculare**), divizând splina în compartimente incomplete. Atât capsula cât și septurile se particularizează morfologic prin consistența lor în **fibre musculare netede**, sursa acidofiliei în MO, mai marcată la speciile inferioare. Explicația ar consta în posibilitatea ca, prin contracție, să faciliteze eliberarea masivă în circulație a surplusului necesar în caz de eforturi fizice mari.

Părenchimul este divizat în două zone după aspectul unei secțiuni de splină nefixate: noduli albicioși- **pulpa albă**, răspândiți într-o zonă bogată în vase sanguine- **pulpa roșie**.

Pulpa albă este reprezentată de agregate limfoide care tapetează arteriolele, cu două tipuri de structuri:

- **PALS** („periarteriolar lymphatic sheaths”/ **teci sau manșoane limfatice periarteriolare**), constând din L agregate în jurul unei arteriole, denumită **arteriola foliculară**, situată central, într-o configurație aproximativ cilindrică, omogenă, realizată în principal de LT (CD4+, rare CD8+).
- **Corpusculi splenici/ Malpighi** formați în PALS în care are loc transformarea blastică și expansiunea clonală, formându-se centri germinali care deplasează arteriola foliculară la periferie, conținând mai ales LB.

Între cele două componente se găsește **zona marginală** care conține multe sinusuri, țesut limfoid difuz și primește sânge de la capilarele derivate din arteriola centrală; conține multe antigene sanguine, numeroase macrofage și celule dendritice interdigitate, cu funcție de APC; reprezintă zona unde L circulante (LT CD4+ și LB) intră în splină; dacă acestea întâlnesc Ag adecvat, inițiază răspunsul imun, celulele B activate migrează în centrul germinal, unde formează plasmocitele și celulele B cu memorie. Ulterior, plasmocitele migrează către cordoanele splenice ale pulpei roșii, eliberând Aç în sângele sinusoidelor. Zona marginală și corpusculii splenici sunt timus- independente.

Pulpa roșie reprezintă o rețea interconectată de sinusoidale venoase și țesut limfoid lax, realizând **cordoane splenice sau cordoane Billroth**. Grosimea este variabilă după gradul distensiei sinusoidelor conținute. Acestea prezintă următoarea compoziție:

- **Celule și fibre reticulare;**
- **Macrofage;**
- **Limfocite;**
- **Plasmocite;**
- **Elemente figurate ale sângelui** variate și numeroase.

Sinusoidale venoase sunt tapetate de endoteliu, la care se adaugă o rețea de fibre reticulare, cu dispoziție în special

transversală; procesele macrofagelor intră în lumenul sinusoidelor prin spațiile dintre celulele endoteliale, fenestrații (2-3 μm) și prin discontinuitățile MB.

Stroma este cito-fibrilară cu aceeași compoziție ca și cea a limfoganglionilor.

Vascularizația

Artera splenică penetrează splina la nivelul hilului și se divide odată cu septurile, dând naștere **arterelor trabeculare**; când acestea părăsesc trabeculele pentru a intra în parenchim sunt imediat învelite cu un strat de limfocite (PALS), devenind **arteriolele foliculare centrale**. Pulpa albă se îngroașă pentru a forma numeroși noduli cu centri germinali, în care arteriolele sunt împinse la periferie-corpusculi splenici. Ulterior arteriolele se divid în **ramificații radiale** care irigă țesutul limfoid înconjurător. După ce părăsesc pulpa albă, arteriolele se subdivid pentru a forma **arteriole penicilate** drepte, cu un diametru de aproximativ 24 μm . Ele sunt înconjurate de un strat de celule reticulare, limfoide, macrofage (**teaca Schweigger-Seidel**), din care, în porțiunea terminală, rămân doar macrofagele- **capilare arteriale terminale**, care drenează în **sinusoldele pulpei roșii**, în două modalități:

- **Direct**: capilarele se deschid direct în sinusoid, modalitate denumită **circulație închisă**;
- **Indirect**, capilarele deschizându-se în cordoane și apoi sunt colectate de sinusoid, modalitate denumită **circulație deschisă**, fiind cea specifică splinei umane.

Din sinusoid, sângele trece în **vene pulpei roșii (vene pulpare)** care fuzionează, formând **vene trabeculare** și acestea drenează în **vena splenică**. Vasele trabeculare prezintă un perete compus din țesut trabecular.

Pulpa splenică nu are vase limfatice. !

Histofiziologie

Splina îndeplinește următoarele funcții:

- **Producerea de limfocite efectorii**, prin proliferare și diferențiere în pulpa albă, de **plasmocite**, Ac (**proces de apărare**

specifică); acestea migrează în pulpa roșie și ajung în sinusoides unde sunt încorporate în sânge;

- **Distrugerea de hematii**, splina fiind denumită și “cimitirul hematiilor”, datorită macrofagelor care fagocitează hematiile senescente (>120 zile), anormale sau distruse; hemoglobina e fragmentată de lizozomi, globina este hidrolizată la aminoacizi care sunt reutilizați în sinteza proteică, fierul e eliberat din hem și transportat în sânge cuplat la transferină, către măduva osoasă unde este reutilizat în eritropoieză sau stocat ca feritină/ hemosiderină; hemul fără fier este metabolizat în bilirubină care e secretată de hepatocite, în bilă, fiind conjugată cu acidul glucuronic.

- **Procese de apărare nespecifică**, prin macrofage care fagocitează microorganisme, particole inerte, constituind un filtru pentru sânge.

Splina poate fi îndepărtată chirurgical (splenectomie) în caz de necesitate: rupturi traumatice, limfoame.

AMIGDALELE

Definiție

Amigdalele reprezintă agregate de țesut limfoid incomplet încapsulate, subdiacent și în contact cu epiteliul porțiunii inițiale a tractului digestiv. Ele produc L, multe din acestea infiltrând epiteliul de suprafață. După localizare, se cunosc următoarele amigdale:

- **Palatine;**
- **Faringeale;**
- **Linguale;**
- **Tubare.**

Amigdalele palatine

Amigdalele palatine sunt organe pereche, situate pe pereții laterali ai orofaringelui, fiind acoperite de **epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat**. Acesta trimite 10-20 de invaginări profunde denumite cripte. Acestea conțin celule descumate,

limfocite, neutrofile, bacterii. În **amigdalite**, criptele pot apare ca pete purulente.

Stroma constă din lamina propria a cavității orale.

Parenchimul constă în foliculi limfatici, în general secundari (arii timo-independente), iar între aceștia țesut limfoid omogen, difuz (arii timo-dependente).

Amigdalele sunt separate de structurile subdiacente de o bandă fibroasă, ca o **hemicapsulă**. Aceasta trimite extensii către țesutul limfoid, conducând vasele și nervii spre interior și, în același timp, împiedică extensia eventualelor infecții la organele din jur.

Diagnosticul microscopic este facilitat de prezența Glandei palatine (glandă salivară mucoasă pură) în vecinătatea amigdalei palatine.

Amigdala faringeală

Amigdala faringeală este unică, situată pe peretele posterior al nazofaringelui. Este acoperită de **epiteliu de tip respirator** (pseudostratificat ciliat, cu celule caliciforme), fără a emite cripte.

Stroma și **parenchimul** sunt similare iar **hemicapsula** este mai subțire.

Amigdalele linguale

Amigdalele linguale sunt numeroase, mici, situate la nivelul porțiunii dorsale a 1/3 posterioare a limbii. Sunt acoperite de **epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat** care emite câte o **singură criptă** adâncă, conținând detritusuri celulare.

ȚESUTUL LIMFOID DIFUZ ASOCIAT MUCOASELOR (MALT)

Noțiuni generale

MALT este alcătuit din două mari țesuturi:

- **GALT** („gut associated lymphatic tissue”- țesutul limfatic asociat intestinului);

- **BALT** („bronchi associated lymphatic tissue”- țesutul limfatic asociat arborelui bronhic).

GALT este alcătuit din trei componente:

- **Plăci Peyer** și structuri similare în colon, apendice;
- **Lamina propria**;
- **Limfocitele intraepiteliale intestinale.**

Plăcile Peyer reprezintă structuri limfoide organizate, concentrate în mucoasa ileală, ca agregate de celule limfoide neîncapsulate, similare limfoganglionilor, cu următoarele componente:

- **Foliculi cu centri germinali**, conținând celule foliculare dendritice cu Ig pe suprafață, cu excepția Ig D;
- În jurul mantalei se găsesc **LB ale zonei marginale** asemănătoare centrocitelor (ca în zona marginală a splinei); ele exprimă Ig D, M, A1 de suprafață; zona marginală se extinde spre mucoasă, câteva L infiltrază spațiul situat sub celulele “în dom”: LB intraepiteliale cu Ig citoplasmatică (exceptând IgG), alături de câteva plasmocite.

Epiteliul asociat foliculilor conține **celule microfold, M, “în dom”**, care preiau elementele conținute în intestin, pe care le prezintă țesutului limfoid subdiacent. (Ag)

Spre Mm se găsesc **HEV** pentru traficul celulelor limfoide, într-o zonă de celule T, imunoblaste cu Ig (inclusiv Ig A) în citoplasmă.

Lamina propria este infiltrată difuz cu celule limforeticulare, plasmocite, macrofage, LB, LT (raportul CD4+/CD8+ fiind 4/1) și plasmocite. Acestea din urmă produc predominant Ig A (A1 și A2). Raportul Ig A1/A2/G/E/M este de 10/10/3/3/2.

Ig A este sub formă dimerică, două molecule de Ig A fiind unite printr-un lanț de cuplare, J. J se cuplează la componenta secretorie glicoproteică SC exprimată pe enterocite.

Complexul Ig A-J-SC este transportat activ în vezicule, prin enterocite, spre lumen. Ig A determină aglutinarea particulelor antigenice, determinând astfel **excluderea imună**. SC prezintă afinitate pentru mucus. Ig A nu opsonizează Ag și nu fixează C.

Limfocitele intraepiteliale se estimează că ocupă un raport de 20 la 100 celule epiteliale, la nivelul jejunului. Ele sunt dispuse în 1/3 bazală a epiteliului, exprimă CD3+, CD8+, CD5- și prezintă TcR $\gamma\delta$, în formă nesulfidică.



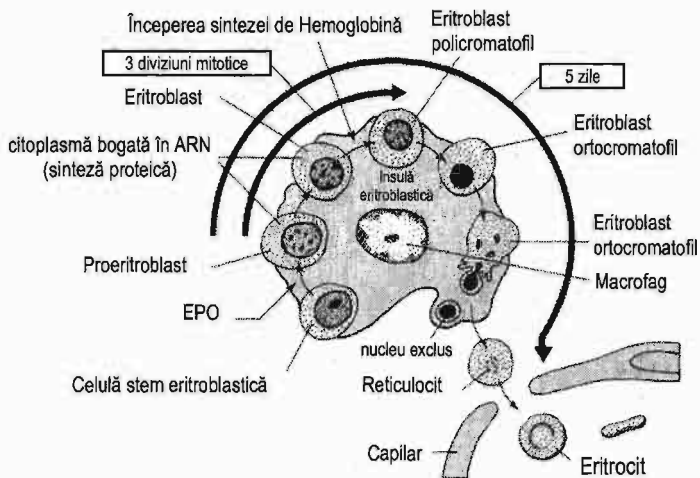


Fig. 2-1 Eritropoieza

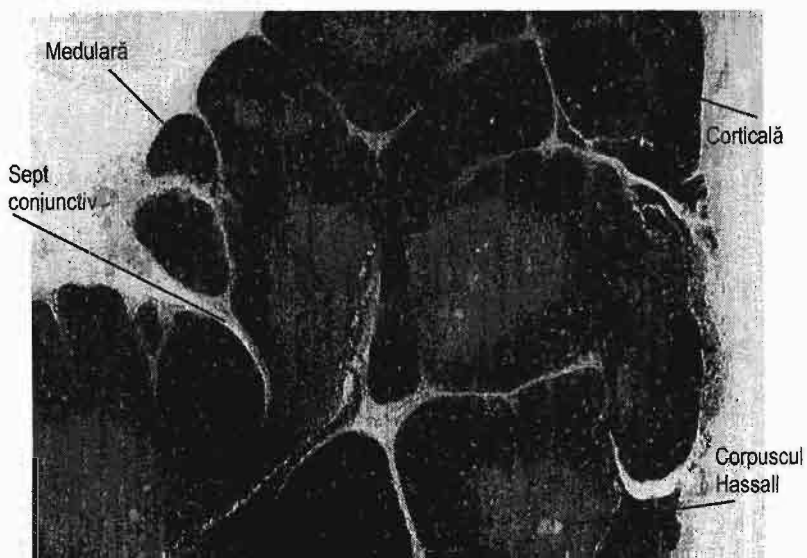


Fig. 2-2 Timus-histoarhitectonie generală

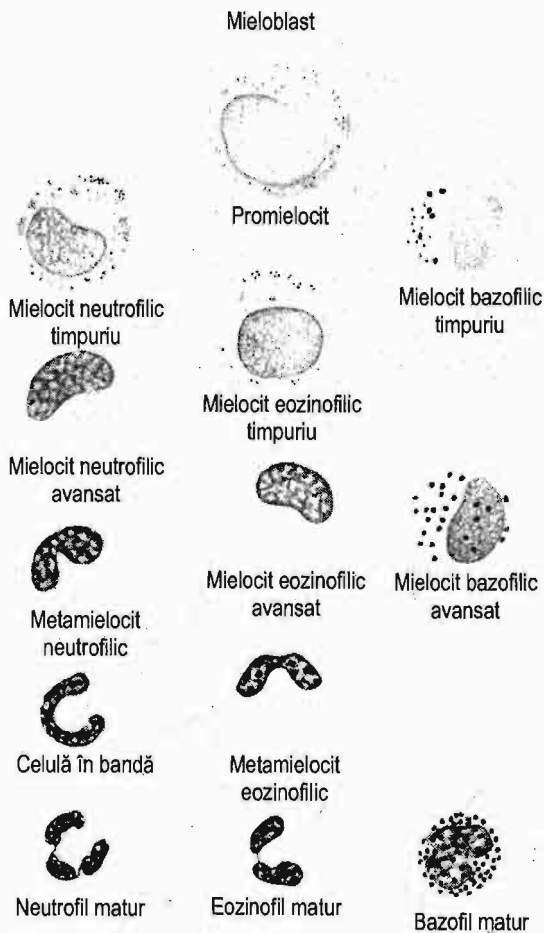


Fig. 2-3 Granulocitopoieza

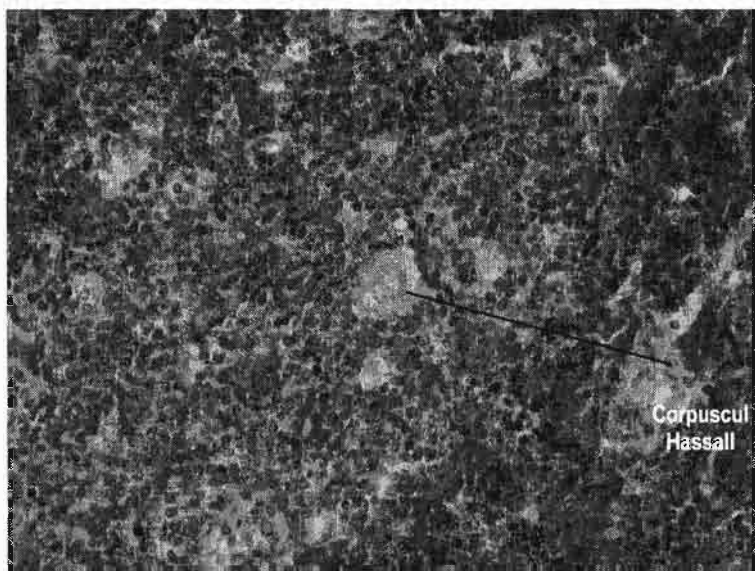


Fig. 2-4 Timus- medulară

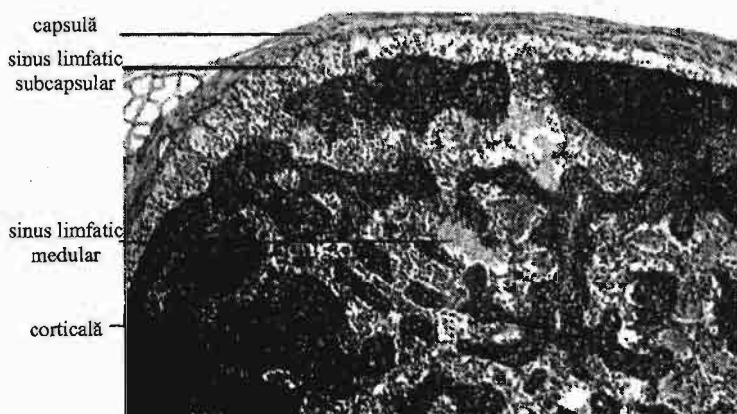


Fig. 2-5 Limfoganglion- histoarhitectonic generală

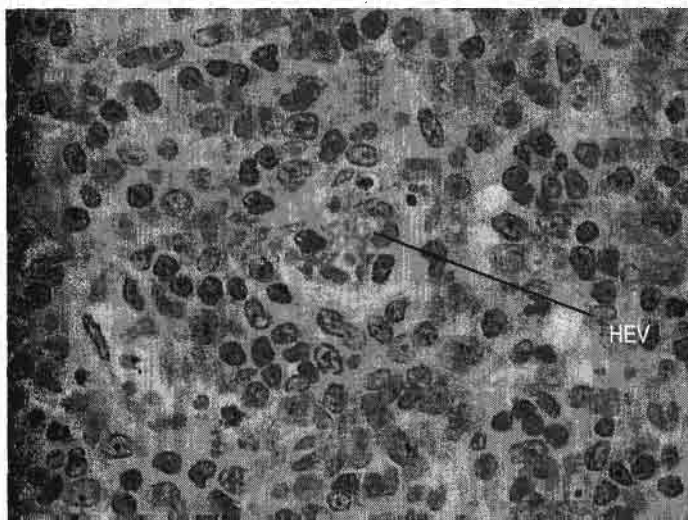


Fig. 2-6 Limfoganglion- paracorticală



Fig. 2-7 Splină- pulpă albă; PALS,



Fig. 2-8 Splină- pulpă albă: corpusul Malpighi

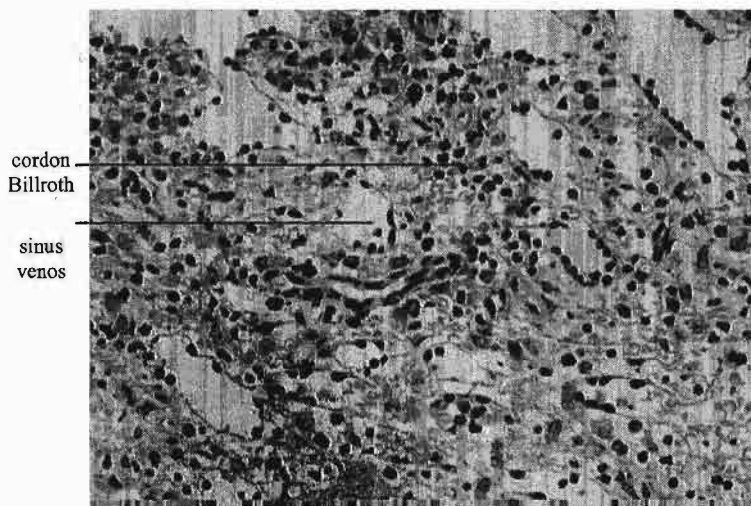


Fig. 2-9 Splină- pulpă roșie

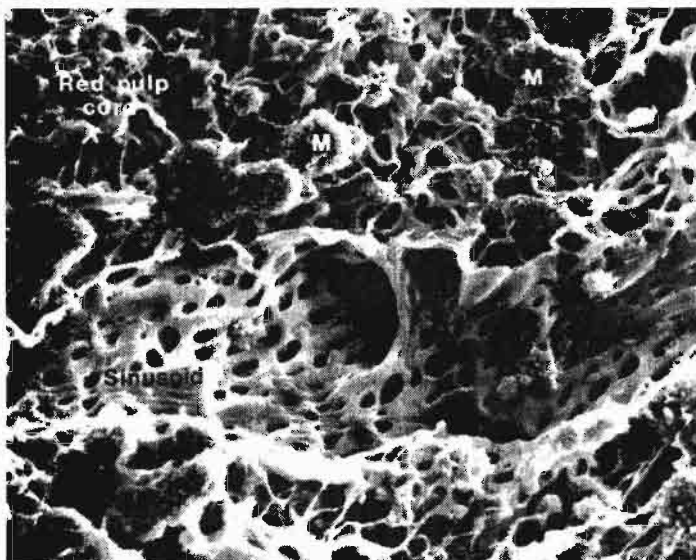


Fig. 2-10 Splină- pulpă roșie (ME), red pulp cord-cordon Billroth, M- macrofag

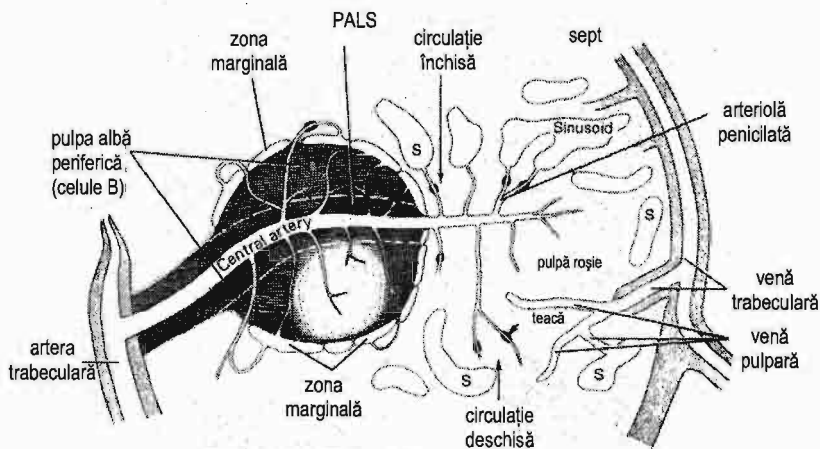


Fig. 2-11 Circulația splenică

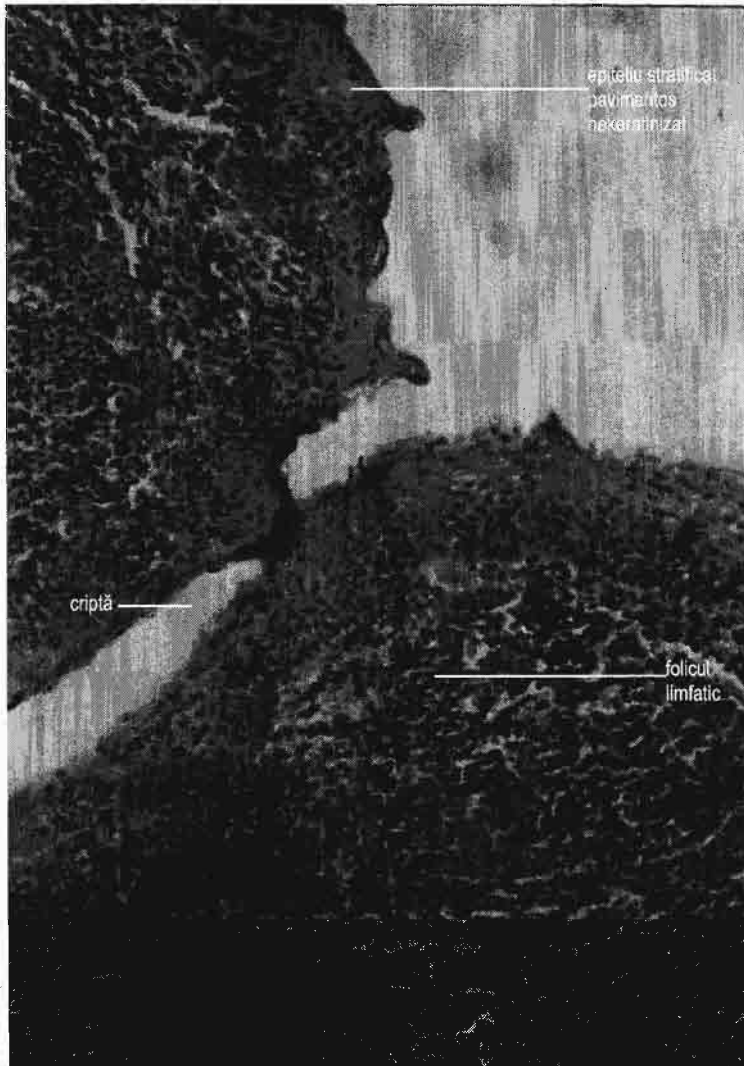


Fig. 2-12 Amigdala palatină

SISTEMUL ENDOCRIN

Hormonii reprezintă mesageri chimici care realizează integrarea și coordonarea activităților variatelor țesuturi, sub controlul sistemului nervos, fiind sintetizați de celulele sistemului endocrin și eliberați direct în spațiul extracelular/ în rețeaua vasculară (nu în ducte excretorii), în cantități mici.

Organele țintă sunt țesuturile și organele asupra cărora acționează hormonii, fiind situate la distanță de locul de secreție.

Între sistemul endocrin și cel nervos există interelații, realizând sistemul neuroendocrin. În cadrul sistemului endocrin, hormonii pot exercita **efecte directe** asupra țintelor care prezintă receptori specifici pentru hormonii respectivi.

O altă posibilitate este cea reprezentată de **efectele indirecte**, exercitate de hormonii sistemului hipotalamo-hipofizar, vehiculați prin intermediul sângelui, prin:

- **releasing hormones** (RH, factori sau hormoni de eliberare) care, produși la nivel hipotalamic și transportați prin intermediul vaselor porte, determină secreția următorilor hormoni la nivelul adenohipofizei: ACTH, TSH, STH, FSH, LH, Prolactina;

- **inhibiting hormones** (IH, factori sau hormoni de inhibare) care inhibă secreția hormonilor: STH, Prolactină, la nivel hipofizar.

Hormonii sunt de două mari tipuri:

- **Hidrosolubili**, de tip proteic, polipeptidic (Insulină, Glucagon, FSH); aceștia interacționează cu receptorii specifici ai suprafețelor celulare ale celulelor țintă determinând un mesaj; acesta generează un răspuns în celulă astfel: R este cuplat la proteinele G, cuplajul cu hormonii- E, TSH, Serotonină, determină generarea unui mesager II care evocă un răspuns; R de tip catalitic (pentru Insulină, STH), reacționează la cuplarea hormonilor prin activarea proteinkinazelor care fosforilează proteinele țintă;

- **Liposolubili**, care difuzează prin membrana plasmatică și se cuplează la receptorii din citosol sau nucleu, formând un complex hormon-receptor care reglează transcripția ADN.

HIPOFIZA / GLANDA PITUITARĂ/ SISTEMUL NEUROENDOCRIN HIPOTALAMO- HIPOFIZAR

Hipofiza (*hypo*-sub, *physis*-creștere) are o greutate de 0,5 g și dimensiuni de 10/13/6 mm, fiind situată într-o cavitate a osului sfenoid denumită *sella turcica*- șeaua turcească, fiind conectată la Hipotalamus la baza creierului.

În embriogeneză, se constată o origine duală:

- o parte se dezvoltă din ectodermul oral (stomodeum), ca o expansiune cranială a ectodermului din porțiunea superioară a cavității orale primitive a embrionului, formând punga Rathke;
- o parte din tesutul nervos, ca o evaginare din planșeul diencefalului; crește caudal, fără a se detașa de creier, formând tija/infundibulum (eminența mediană, stem) și neurohipofiza.

Mai târziu, o constricție la baza pungii Rathke o separă de cavitatea bucală. Peretele anterior se îngroașă concomitent, reducând lumenul pungii la o fisură.

Adenohipofiza va fi compusă din următoarele elemente originare din punga Rathke:

- *pars tuberalis* (partea cranială);
- *pars distalis* (lobul anterior);
- *pars intermedia*.

Neurohipofiza va fi compusă din:

- *pars nervosa*;
- *infundibulum*/ tija neurală cu două componente: stem și eminența mediană, conținând tractul hipotalamo-hipofizar.

Hormonii sistemului neuroendocrin ~~hipotalamo-hipofizar~~ sunt de două mari tipuri:

- peptide sau proteine mici produse de agregate de neuroni/nuclei secretori din hipotalamus care urmează două căi:
 - transport *via* axoni neuronali către eminiența mediană unde sunt stocați în capetele axonale dilatate (produși de nucleii dorsali mediali, ventrali mediali și infundibulari, ca RH și IH);
 - depozit în *pars nervosa* în capetele axonale dilatate (produși de nucleii supraoptic și paraventricular, sub formă de Vasopresină și Oxitocină);
- proteine și glicoproteine produse și stocate în *pars distalis* (ca granule secretorii).

Vascularizația și inervația

Vascularizația se datorează la două grupe de vase sanguine din carotida internă:

- arterele hipofizare superioare care irigă eminiența mediană și tija hipofizară, având origine din carotida internă și artera comunicantă posterioară a cerului Willis;
- arterele hipofizare inferioare care irigă neurohipofiza, *pars tuberalis* și tija hipofizară; acestea dau rețele capilare care sunt colectate de venele hipofizare; se constată că majoritatea lobului anterior nu prezintă irigație arterială directă.

Artera hipofizară superioară se capilarizează realizând:

- un **plex capilar primar**, având capilare fenestrate pentru tija și eminiența mediană;
- capilarele se reunesc în **vene portale hipofizare** (în *pars tuberalis*) și formează ulterior un **plex capilar secundar** în adenohipofiză.

Acest sistem poartă denumirea de **Sistem port hipofizar**, fiind important deoarece transportă neurohormonii de la eminiența mediană la adenohipofiză.

În final, sângele e drenat de sinusurile cavernoase prin venele hipofizare.

Inervația lobului anterior se datorează plexului carotidian care însoțește ramurile arteriale, având o funcție vasomotorie.

Adenohipofiza

Pars distalis este formată din cordoane de celule agregate și capilare dispuse printre acestea; câteva fibroblaste care produc fibre reticulare susțin cordoanele care reprezintă aproximativ 75% din masa hipofizară.

Celulele pot fi împărțite în două tipuri mari:

- **celule cromofobe** (*chroma-* culoare, *phobos-* frică, lb. greacă) reprezentând circa 65% din populația celulară a adenohipofizei, care nu se colorează intens, având două subtipuri în ME:
 - degranulate, cu puține granule secretorii;
 - fără granule secretorii (celule nediferențiate și celule foliculare), cu funcție de susținere; celulele foliculare prezintă procese lungi, ramificate care realizează o rețea de suport pentru celelalte celule, fiind denumite și **celule foliculo-stelate**; conțin proteina acidă gliofibrilară și proteina S 100;
- **celule cromofile**, care, după afinitatea tinctorială, se împart în două subtipuri:
 - **bazofile**;
 - **acidofile**, mai numeroase postero-lateral.

Majoritatea produc un singur hormon, cu excepția celor care produc Gonadotropi.

La nivelul adenohipofizei, celulele corticotrope sintetizează un precursor mare, **proopiomelanocortina (POMC)**. Aceasta se sintetizează și la nivelul hipotalamusului, plămânului, tubului digestiv și a placentei. POMC este hidrolizată în:

- ACTH;
- β -LPH (Lipotropina β) care se scindează în:
 - β -endorfine;
 - γ -MSH (hormon melanocito-stimulator γ);
 - β -MSH (hormon melanocito-stimulator β);
 - enkefalina.

Caracteristicile de bază ale celulelor hipofizare pot fi sistematizate astfel:

Tip de celulă/ Hormon	Localizare	Formă	Afinitate tinctorială	Acțiune	Granule	RH	IH
Somatotropă/ STH 50%	Postero- lateral	Rotund- ovalare / 20 μ m diametru	Acidofile (HE) Oranjofile (Orange G+) PAS -	Crescerea oaselor lungi prin somatomedine sintetizate în ficat și rinichi	Numeroase, rotund- ovalare, 300-400 nm	SRH/ GRF/ GHRH	Somatostatina /GIF
Mamotropă Lactotropă/ Prolactină- PrL 15-20%	Median, dispersate	Mari, Ovalare- poligonale	Acidofile Oranjofile Eritrozină Herlant + Carminofile PAS -	Stimulează secreția lăctată, dezvoltarea glandei mamare în lactație	200 nm, cresc în sarcină și alăptare la 600 nm, fuzionează cu lizozomii, realizând vacuole autofagice, la sfârșitul lactației- crinofagie	PRH TRH VP	PIH Dopamina
Gonadotropă/ FSH și LH / ICSH 10%	În vecinătatea sinusoidelor	Ovalare, mici	Bazofile Aldehid-foxină + Aldehid-tionină + PAS +	FSH: dezvoltarea foliculului ovarian, secreția de estrogeni/ stimularea spermatogenezei prin producerea ABP în celulele Sertoli; LH/ICSH: maturarea foliculului ovarian, ovulația, formarea corpului galben, secreția de Progesteron/ stimularea celulelor Leydig	250-400 nm	GnRH: FRH LRH	
Tireotrope/ TSH (5%)	Antero- median, la distanță de capilare	Poligonale, mari	Bazofile Aldehid-foxină + PAS +	Stimulează sinteza de hormoni tiroidieni, stocajul și eliberarea lor	Mici, 120-200 nm	TRH (TRF)	
Corticotrope/ ACTH , β LPH 15-20%	Antero- central	Medii, poligonale	Bazofile PAS + Hematoxilina Fe +	Stimulează secreția hormonilor corticosuprarenalieni	Mari, 400-550nm	CRH	

Factorii de eliberare și factorii inhibitori de origine hipotalamică pot fi sistematizați astfel :

Hormon	Compoziție	Sursă	Funcții principale
Hormonul de eliberare al STH (GHRH)	2 forme la specia umană: polipeptide cu 40 și 44 aminoacizi	Corpii celulari ai neuronilor din nucleul arcuat din hipotalamus	Stimulează secreția și expresia genică a hormonului de creștere de către celulele somatotrope
Somatostatin	Polipeptid cu 14 aminoacizi	Corpii celulari ai neuronilor localizați în nucleii periventricular, paraventricular și arcuat ai hipotalamusului	Inhibă secreția de hormon de creștere de către somatotrope
Dopamina	Catecolamine (derivați de aminoacizi)	Corpii celulari ai nucleului arcuat al hipotalamusului	Inhibă secreția de prolactină de către lactotrope
Hormonul de eliberare al ACTH (CRH)	Polipeptid cu 41 aminoacizi	Corpii celulari ai nucleului Arcuat, periventricular și paraventricular medial ai hipotalamusului	Stimulează secreția de ACTH de către corticotrope, stimulează expresia genică pentru POMC în corticotrope
Hormonul de eliberare al Gonadotropilor (GnRH)	Polipeptid cu 10 aminoacizi	Corpii celulari ai nucleului arcuat, ventro-medial, dorsal și paraventricular ai hipotalamusului	Stimulează secreția de LH și FSH de către gonadotrope
Hormonul de eliberare al Tireotropinei (TRH)	Polipeptid cu 3 aminoacizi	Corpii celulari ai nucleului ventro-medial, dorsal și paraventricular ai hipotalamusului	Stimulează secreția și expresia genică de TSH de către tireotrope

Pars tuberalis reprezintă o porțiune tuneliformă, care înconjură infundibulumul, conținând:

- majoritatea celulelor de tip bazofil care secretă **Gn** și **ACTH**, de formă cuboidală și aranjament coordonal de-a lungul vaselor sanguine;
- celule cromofobe (**foliculo-stelate**);
- **foliculi mici**.

Pars intermedia se dezvoltă din partea dorsală a pungii lui Rathke, este rudimentară la om și conține:

- celule cuboidale, slab bazofile, **corticotrope** cu mici granule secretorii, care tapetează mici cavități chistice sau foliculi, unii conținând coloid (**chisturile Rathke**); celulele secretă POMC care, prin hidroliză formează **α -MSH**, **CLIP** ("corticotropin-like intermediate lobe peptide"- peptidul lobului intermediar similar corticotropinei), **β -LPH** care se transformă în **β -MSH** și **α , β -endorfine**, ca produși secundari;
- celule **chromofobe**.

Neurohipofiza

Pars nervosa nu are celule secretorii, fiind compusă din 100000 de axoni nemielinizați ai neuronilor secretori din nucleii supraoptic și paraventricular, având corpii Nissl bine dezvoltați. ME evidențiază:

- **granule neurosecreorii**, cu 100-200 nm diametru, înconjurate de o membrană, mai numeroase în părțile terminale mai dilatate ale axonilor, situați în apozitia capilarelor fenestrate, unde formează acumulări denumite **corpii Herring**, vizibile la MO; hormonii conținuți în granulele de depozit sunt eliberați pe măsura necesităților; materialul neurosecretor conține hormonii **oxitocina**, **arginin-vasopresina (ADH)**, o proteină de cuplare, **neurofizina**, specifică pentru fiecare hormon și **ATP**. Hormonii sunt peptide cu 9 aminoacizi, cu structură inelară formată printr-o punte bisulfidică. Complexul hormon-neurofizină este sintetizat ca un singur peptid în R, RER; acesta va fi parțial glicozilat în lumenul RER și apoi trece în Golgi unde are loc continuarea glicozilării și împachetarea granulelor secretorii. Pe măsură ce granulele coboară prin axonii tractului hipotalamo-hipofizar are loc proteoliza, eliberând hormonul și proteina sa specifică; eliberarea ADH și a oxitocinei se realizează sub influența impulsurilor fibrelor nervoase ale hipotalamusului. Nucleul supraoptic

sintetizează mai ales ADH și nucleul paraventricular sintetizează mai ales oxitocină. Vasopresina crește permeabilitatea apei în ductele colectoare, intervenind asupra canalelor de apă, de tip aquaporine (AQP-2) (urina devine hipertona) și stimulează contracția musculaturii netede vasculare. Reducerea osmolarității sau a volemiei stimulează eliberarea de ADH. Acest fenomen este datorat activității de osmoreceptori a corpurilor neuronali hipotalamici. Alte stimulente ale eliberării de ADH sunt: durerea, traumatismele, stressul și nicotina. Oxitocina stimulează contracția musculaturii netede uterine și celulele mioepiteliale ale glandei mamare (reflexe neuro-hormonale); creșterea presiunii osmotice activează celulele osmoreceptor din hipotalamusul anterior care stimulează secreția de hormoni din nucleii supraoptici;

- **vezicule cu Acetilcolină**, cu diametrul de circa 30 nm, care determină eliberarea granulelor neurosecretorii;
- **vezicule-terminații nervoase adrenergice** (catecolaminice), cu diametrul de 50-80 nm.

Alături de axoni, se constată prezența în aproximativ 25% din volumul său a unor celule gliale puternic ramificate, denumite **pitucite**; acestea conțin picături lipidice, filamente intermediare și pigmenți.

Tija hipofizară reprezintă tractul hipotalamo-hipofizar, conținând axoni amielinici ai celulelor neurosecretorii hipotalamice.

Patologie

În leziunile hipotalamice apare Diabetul insipid, manifestat clinic prin poliurie (cu eliminare de până la 20 l de urină/zi, polidipsie, ca expresie clinică a lipsei sau a scăderii nivelului de ADH.

EPIFIZA (GLANDA PINEALĂ)

Aspect general, localizare

Epifiza la adult este un organ aplatizat, conic, de culoare gri, de 5-10 mm înălțime, 3-6 mm grosime și 100-200 mg greutate. Se găsește la nivelul liniei mediene a encefalului, la extremitatea

posterioară a ventricolului al III-lea, sub capătul posterior al corpului calos, proeminând deasupra plafonului diencefalului. Un recesus al ventricolului al III-lea se extinde în tija sa.

Histogeneză, evoluție

Glanda pineală apare la specia umană în aproximativ a 36-a zi a vieții embrionare, din neuroectodermul porțiunii posterioare a plafonului diencefalului și rămâne atașată la creier printr-o tijă scurtă. Celulele migrează în îngroșarea endodermală pentru a forma o manta în care celulele capătă aranjamente foliculare, care gradat se transformă în cordoane celulare. Până în luna a VI-a, se diferențiază celulele interstițiale și pinealocitele. Glanda crește în mărime lent până ajunge la dimensiunile maxime la vârsta de 7 ani. Apoi doar septurile se măresc.

Histoarhitectonie

Epifiza este acoperită de pia mater (din leptomeninge), care trimite septuri conjunctive (conțin vase sanguine și fibre nervoase nemielinizate) care se extind de-a lungul capilarelor, înconjoară cordoanele celulare și foliculii, formând lobuli neregulați.

Parenchim

Parenchimul este compus din celule palide, epitelioid, neuron-like, denumite **pinealocite**; acestea prezintă o citoplasmă slab eozinofilă, cu câteva picături lipidice, cu nucleii mari, sferici, indentați și nucleol bine delimitat. Pinealocitele se pot dispune în rozete compuse din câteva celule în jurul unei arii centrale fibrilare compuse din procese citoplasmatic direcționate spre un capilar. În impregnația cu săruri de Argint se descriu ramificații lungi și tortuoase, ajungând la septurile conjunctivo-vasculare, unde se termină cu dilatații aplatizate. Conțin granule secretorii, microtubuli, microfilamente și **“panglici sinaptice”**, cu structuri dense bastoniforme, ca lamele perpendiculare pe suprafața celulară și înconjurate de mici vezicule.

Veziculele cu centru dens conțin peptide conjugate cu proteine carrier denumite **neuroepifizine**, diferite de neurofizine. La exocitoză, peptidele disociază de neurofizine și difuzează în capilare sau în LCR. Acestea cresc de 2-3 ori în faza nocturnă a ciclului diurn.

Peptidele sau hormonii epifizei sunt:

- **Melatonina** este eliberată pe măsură ce e sintetizată, crește în plasmă în timpul nopții și scade ziua; reprezintă o indolamină sintetizată din aminoacidul triptofan, care e preluat din sânge și transformat în 5-hidroxitriptofan și apoi în serotonină; Serotonina e convertită de enzima N-acetil-transferază (NAT) în N-acetil-serotonină și este transformată în melatonină de către enzima hidroxindol-oximetiltransferaza (HIOMT); induce modificări ritmice ale secreției hipotalamice, hipofizare și gonadale, acționând ca un transductor endocrin.
- **Peptidele sunt:**
 - **Arginin-vasotocina** – antagonist al FSH și LH;
 - **Antigonadotropina pineala/GIH** cu rolul de a împiedica instalarea precoce a pubertății prin inhibarea gonadotropilor;
 - **Factorul eliberator de gonadotrofină** diferit de GnRH;
 - **Serotonina;**
 - **Noradrenalina;**
 - **Dopamina;**
 - **Histamina;**
 - **Somatostatinul;**
 - **TRH.**

Stroma

Celulele interstițiale sau astrocitele reprezintă cam 5% din celulele epifizei, sunt celule gliale, situate printre pinealocite, în număr mai mare în tijă. Prezintă o formă alungită, bipolară, cu nucleu elongați, heterocromatici; pot fi observate printre cordoanele de pinealocite și în ariile perivasculare; prezintă procese citoplasmice lungi, cu un număr mare de filamente intermediare, cu diametrul de 10 nm.

Epifiza conține concrețiuni extracelulare particulare, denumite **Nisip epifizar/corpora arenacea**. Ele constau din calciu, fosfați și carbonați (hidroxiapatită) într-o matrice organică depozitată în straturi concentrice. Apar în prima copilărie și cresc în mărime și număr odată cu vârsta. Numărul lor este corelat cu activitatea metabolică, reprezentând posibil cataboliți rezultați în urma

activității secretorii. Se pot observa în radiografiile craniene, motiv pentru care glanda poate fi utilizată ca un marker al liniei mediene cerebrale.

Inervație

Inervația epifizei este realizată *via* fibre simpatice originare din ganglionul cervical superior, la care se adaugă și fibre parasimpatice. Fibrele nervoase pierd mielina când pătrund în epifiză și stabilesc sinapse cu pinealocitele. Epifiza depinde de inervația sa, fiind considerată un transductor neuroendocrin care convertește impulsurile nervoase aferente în variații ale hormonilor eliberați.

Histofiziologie

Informațiile retinei, (lumina) se transmit prin tractele nervoase retinohipotalamice la nucleii suprachiasmatici din hipotalamus. De aici, prin tracte lungi cerebrospinale ajung la coloanele intermedio-laterale ale măduvei spinale, în regiunea toracică superioară. Axonii preganglionari simpatici părăsesc măduva și ascensionează în trunchiul simpatc către ganglionul cervical superior. Fibrele simpatice postganglionare ascendente intră în craniu și se termină în epifiză. Eliberarea de norepinefrină la capetele acestora, printre celulele parenchimale, controlează rata sintezei hormonale. Astfel, epifiza intervine în reglarea bioritmului circadian și sezonier.

Patologie

Sindromul de "jet lag" se produce la schimbarea fusului orar, prin dereglarea nivelului Melatoninei, corelată cu modificarea duratei zilei și se poate combate prin administrarea de melatonină de sinteză.

TIROIDA

Localizare, aspect general

Tiroida este localizată în regiunea cervicală, anterior laringelui și porțiunii superioare a traheei. Constă din doi lobi uniți printr-un istm. Fiecare lob are aproximativ 5 cm înălțime și 20-30 g greutate. De la nivelul istmului se poate extinde ascendent un lob piramidal.

Histogeneză

Tiroida derivă din porțiunea cefalică a endodermului canalului alimentar, printr-o proliferare inferioară a liniei mediene a planșeului porțiunii faringeeale a intestinului anterior, lângă baza limbii. În a X-a săptămână de gestație, glanda tiroidă începe să funcționeze, jucând un rol esențial în creșterea organismului și în dezvoltarea sistemului nervos.

Histoarhitectonie

Glanda este înconjurată de o capsulă conjunctivă subțire care trimite septuri delimitând lobii și lobulii; septurile devin din ce în ce mai subțiri, se continuă cu fibrele reticulare care înconjură și separă toți foliculii.

Stroma este compusă din țesut conjunctiv lax, cu o rețea extinsă de capilare fenestrate, derivate din arterele tiroidiene superioare și inferioare și vase limfatice.

Parenchimul este compus din **foliculi**, de formă sferică, unitățile morfo-funcționale ale tiroidei, tapetați de un epiteliu simplu, conținând în lumen o substanță gelatinoasă, denumită **coloid**. La periferie pot fi observate “vezicule de resorbție” (de natură artefactuală); uneori se constată un aspect lamelar al coloidului.

Celulele epitelului care tapetează foliculii sunt denumite **celule foliculare/ tireocite** și prezintă o înălțime corelată cu statusul funcțional:

- cubico-pavimentoase în hipofuncție;
- cubice, în normo- sau ortofuncție;
- cubico-prismatice, în hiperfuncție.

Cantitatea de coloid, ca și mărimea foliculilor, se corelează invers cu înălțimea celulelor foliculare:

- Coloid abundent, folicul mare în hipofuncție (până la 1 mm);
- Coloid moderat de abundent, folicul mediu ca mărime, în normofuncție;
- Coloid în cantitate redusă, folicul mic (până la 0,2 mm), în hiperfuncție.

Suprafața bazală a celulelor foliculare vine în raport cu o lamină bazală. Funcția lor este de a sintetiza hormonii **tiroxină (T4)** și **triiodotironină (T3)** care stimulează rata metabolică.

Printre celulele foliculare sau printre foliculi, izolate sau în mici grupe, denumite **insulele Wölfler**, sunt situate **celulele parafoliculare** care secretă **calcitonina**. Acestea derivă din celulele creștelor neurale care migrează în glanda tiroidă în curs de dezvoltare și aparțin DNES.

Celulele foliculare prezintă nucleii rotunzi, cu nucleoli evidenți, o citoplasmă bazofilă, un complex Golgi supranuclear, vezicule golgiene mici și picături coloidale de resorbție în regiunea apicală, cisterne dilatate de RER în regiunea bazală, R și mitocondrii dispersate, bastoniforme, lizozomi de 0,5-0,6 μm , fagozomi largi și corpi multiveziculari. Suprafața apicală prezintă microvili scurți, numeroși iar suprafețele laterale prezintă complexe joncționale tipice.

Coloidul este acidofil, PAS +, reprezentând o formă inactivă de stocaj a hormonilor tiroidieni, sub forma unei proteine mari (greutate moleculară de 660000), iodată, denumită tireoglobulină, enzime și alte glicoproteine. Tiroida este singura glandă endocrină care își creează o rezervă pentru aproximativ trei luni, la specia umană.

Sinteza hormonilor tiroidieni parcurge următoarele etape:

- **Sinteza tireoglobulinei:** Sinteza porțiunii proteice a tireoglobulinei are loc în RER, adăugarea carbohidraților are loc în RER și în complexul Golgi și este urmată de eliberarea tireoglobulinei din veziculele golgiene, la nivelul suprafeței apicale a celulelor foliculare, în lumenul foliculului.
- **Preluarea iodului circulant:** Celulele foliculare preiau iodul circulant, utilizând pompele de iod situate în MB, sub stimulul TSH. Percloratul și Tiocianatul inhibă acest proces, fiind competitive cu iodul. În citoplasmă, se creează o concentrație de 30-40 de ori mai mare decât în ser.
- **Activarea iodului:** Iodul este oxidat de tiroperoxidază la un compus intermediar care va fi eliberat în lumenul folicular.
- **Iodinarea reziduurilor tirozinei** cuplate la tireoglobulină are loc în vecinătatea microvililor.
- **Preluarea coloidului** este realizată printr-un proces de endocitoză mediată de receptori. Falduri ale citoplasmei apicale (lamelipodii) înconjură porțiuni din coloid, formând vezicule

pinocitozice. Veziculele pinocitozice fuzionează cu lizozozmii primari, formând fagolizozomi. Punțile peptidice dintre reziduurile iodinate și moleculele de tireoglobulină sunt scindate de proteaze în lizozomi. T3, T4, DIT (di-iod-tironina), MIT (mono-iod-tironina) și iodul se formează prin acest proces. MIT și DIT nu sunt eliberate în sânge pentru că iodul este îndepărtat ca rezultat al acțiunii iodotirozin-dehalogenazei. Produsele rezultate, iodul și tirozina, sunt reutilizate de celulele foliculare.

- **Eliberarea hormonilor tiroidieni**, T3 și T4, prin traversarea MB și pătrunderea în sânge și limfă într-o proporție de T4:T3 de 20:1; T3 este mai activ și majoritatea T3 circulant este format în ficat, prin deiodinarea T4.

Reglarea sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni se realizează printr-un sistem de feed back negativ, astfel:

- nivelele reduse de hormoni liberi din sânge inițiază eliberarea TRF din hipotalamus care stimulează celulele specifice adenohipofizare să secrete TSH; acesta crește mărimea celulelor foliculare, stimulează pompa de Iod, iodinarea extracelulară a tireoglobulinei și preluarea tireoglobulinei pentru sinteza de T3 și T4.
- nivelele ridicate de hormoni liberi inhibă sinteza și eliberarea de TSH și stimulează eliberarea de Somatostatin din hipotalamus, care funcționează ca antagonist al TRF, inhibând eliberarea TSH.

Frigul stimulează eliberarea de TSH, pe când căldura și stressul inhibă eliberarea de TSH.

Acțiuni hormonale

T4 stimulează respirația mitocondrială și fosforilarea oxidativă, efecte dependente de sinteza de ARNm.

Ambii hormoni tiroidieni determină:

- creșterea numerică a mitocondriilor, a numărului creștelor lor și scăderea degradării proteinelor mitocondriale;
- cresc rata metabolismului bazal;
- cresc absorbția de carbohidrați din intestin;
- stimulează metabolismul lipidic și proteic;

- modulează activitatea pompelor sodiului și a altor pompe ionice din membranele plasmatic;
- stimulează creșterea și dezvoltarea sistemului nervos în timpul vieții fetale;
- termogenează;
- efecte asupra expresiei genice;
- inducția sintezelor proteice.

Inervația tiroidei

Inervatia este vegetativă simpatică și parasimpatică, cu funcție vasomotorie. Rețeaua de fibre adrenergice se termină lângă MB a celulelor foliculare, influențând metabolismul iodului în celulele foliculare.

Aspecte patologice

Boala Graves-Basedow se caracterizează prin lărgirea tiroidei, exoftalmie (în urma creșterii volumului țesuturilor de suport orbitale), datorită producerii de autoanticorpi Ig G care se cuplează la receptorii pentru TSH, stimulând foliculii tiroidieni.

Gușa simplă se datorează carenței în Iod ($<10 \mu\text{g/zi}$) în dietă (în principal în apă).

Celulele parafoliculare tiroidiene sunt palide, piramidale când sunt localizate lângă MB, în foliculi, parțial înconjurate de citoplasma celulelor foliculare. În ME de transmisie prezintă RER, mitocondrii lungi, complexe Golgi largi, numeroase granule omogene învelite de membrane, de $0,1-0,5 \mu\text{m}$ diametru care conțin **calcitonină** (tireocalcitonină), un antagonist al PTH. Calcitonina reduce nivelul calciului seric, prin inhibarea resorbției osoase de către Osteoclaste și creșterea ratei calcificării osteoidului. Secreția sa este reglată direct printr-un sistem de feed back inițiat de nivelele calciului seric. Nivelele crescute stimulează și cele reduse inhibă secreția sa.

PARATIROIDELE

Descriere generală

Paratiroidale reprezintă patru glande mici, ovoide, de 2/4/5 mm, cu o greutate de 25-50 mg, aderente la suprafața posterioară a tiroidei, câte una la fiecare pol superior și inferior, înconjurată de capsula tiroidiană sau chiar incluse în aceasta. Pot fi prezente și glande supranumerare (până la 6).

Histogeneza

Paratiroidale derivă din pungile faringiene, glandele superioare din a IV-a pungă și glandele inferioare din a III-a pungă, având origine comună cu timusul. În cursul migrării lor caudale, pot rămâne în mediastin sau la nivel cervical, determinând apariția ectopiilor.

Histoarhitectonie

Glandele paratiroidale sunt înconjurată de o capsulă subțire care trimite septuri, conținând vase și nervi.

Stroma este reprezentată de țesut conjunctiv lax, cu un număr variabil de adipocite și o rețea de reticulină asociată unei rețele capilare.

Parenchimul constă din cordoane anastomozate sau grupe de celule epiteliale. Rar, pot fi observați mici foliculi.

Glandele paratiroidale ajung la dimensiunea lor maximă aproximativ la vârsta de 20 de ani. La vârstnici, țesutul adipos poate ocupa mai mult de 60% din glandă, corespunzând unei scăderi a proporției celulelor epiteliale.

Celulele epiteliale sunt de trei tipuri, ca stadii diferite în ciclul unei singure celule, celulele principale reprezentând statusul activ.

Celulele principale sunt jonctionate prin desmozomi, prezintă 5-8 μ m diametru și formă poligonală. Conțin nucleu unic, centrali, rotunzi. Citoplasma apare palidă, cu depozite de lipofuscină, glicogen, complex Golgi juxtannuclear, mitocondrii elongate, RER, R și granule secretorii dense. Acestea pot fi observate cu hematoxilină ferică și în colorații argente, conținând PTH. Primul pas în sinteză are loc în ribozomii asociați RER, unde este sintetizat preproparathormonul. În timpul translocării sale în lumenul RER,

are loc scindarea unor aminoacizi, ajungându-se la stadiul de **proparathormon**. Când ajunge în complexul Golgi, se scindează și alți aminoacizi, rezultând **PTH**. Acesta este împachetat în vezicule golgiene care migrează către membrana plasmatică, pentru a fi exocitate.

Celulele oxifle sunt mai mari, de aproximativ 6-10 μm diametru și prezintă citoplasma acidofilă, granulară. Aspectul lor citoplasmatic este conferit de mitocondrii numeroase, elongate, având creste dense. Sunt mai rare decât celulele principale, dispersate, unice sau grupate. Ele apar la adulți și cresc numeric odată cu vârsta.

Celulele tranziționale prezintă caracteristici intermediare între tipurile celulare precedente, sunt acidofile, cu nucleu unic, mici și denși.

PTH menține concentrația ionilor de calciu seric între 8,5-10,5 mg/100 ml. Dacă nivelul calciului diminuează sub aceste valori, glandele paratiroide cresc, producția lor de PTH devine de 5-50 de ori mai ridicată față de nivelul bazal.

Celulele țintă sunt **osteocitele**. În hipocalcemie, PTH stimulează osteoliza osteocitică. Dacă hipocalcemia este prelungită, apare o stimulare adițională a resorbției osoase **osteoclastice**.

Alte celule țintă sunt reprezentate de cele ale **tubilor contorți distali renali**, PTH crescând aici resorbția calciului. Adițional, PTH determină scăderea concentrației de fosfați în sânge, prin scăderea absorbției fosfaților și creșterea excreției fosfaților în urină.

PTH este de asemenea principalul modulator al **metabolismului vitaminei D**. Provitamina D (7-dihidrocolesterol), sintetizată în piele, este convertită în vitamina D3 (coleciferol). Vitamina D3 este transportată către ficat pentru a fi hidroxilată (proces dependent de citocromul P450) la 25(OH)D3 care este transportată către rinichi. Aici este hidroxilată la 1,25 (OH)₂ D3 și 24, 25 (OH)₂ D3. 25(OH)D3 și 24, 25(OH)₂ D3 deși prezintă o concentrație ridicată, au o activitate biologică redusă. 1, 25(OH)₂ D3 prezintă receptori de afinitate înaltă, membranari și nucleari (VDR- receptorul vitaminei D), acționează asupra enterocitelor, reglând preluarea calciului.

PTH acționează prin activarea adenilciclazei, producând creșterea intracelulară a AMPc.

Patologie

În **hiperparatiroidismul primar** (corelat cu prezența unor tumori benigne: **adenoame paratiroidiene**) se constată o creștere marcată a calcemiei (hipercalcemie), cu depunerea de săruri de calciu în rinichi, în pereții vasculari, fiind însoțit de apariția Osteoporozei (prin activitate osteoclastică exagerată), datorită reducerii concentrației acestora în țesutul osos.

În cazul **hiperparatiroidismului secundar**, se constată o pierdere excesivă și persistentă a calciului (boli renale), hipocalcemia constantă stimulând producerea de PTH. Paratiroidele se măresc, conțin un număr crescut de celule principale activ secretante, proces denumit **hiperplazie paratiroidiană**. PTH va determina resorbția osoasă osteoclastică, în încercarea nereușită de a compensa pierderea calciului, acesta ridicându-se rareori la nivele normale.

SUPRARENALELE

Definiție, localizare

Suprarenalele sunt organe pereche, situate la polii superiori renali, incluse în țesutul adipos retroperitoneal, cu un aspect semilunar, de aproximativ 5,2/5,1/1,5 cm și o greutate de 8-10 g.

Glanda suprarenală este înconjurată de o **capsulă** conjunctivă densă care trimite **septuri** fine în interiorul organului. O secțiune prin glanda suprarenală prezintă două straturi concentrice:

- **Corticala**, un strat periferic cu tentă gălbuie ;
- **Medulara**, un strat intern, de culoare gri.

Corticala ocupă aproximativ 80-90% din glandă și își are originea în mezodermul intermediar celomic, medulara fiind originară din crestele neurale.

Stroma constă în țesut conjunctiv lax, cu o rețea de fibre de reticulină și capilare fenestrate.

Vascularizația

Suprarenalele sunt irigate de trei grupe mari arteriale:

- **Artera suprarenală superioară** ce ia naștere din artera frenică inferioară;
- **Artera suprarenală mijlocie** ce ia naștere din aortă;
- **Artera suprarenală inferioară**, ram din artera renală.

Aceste artere se ramifică, formând un plex subcapsular, din care își au originea trei grupe de vase:

- **Arteriiolele capsulei;**
- **Arteriiole corticale scurte** care se ramifică repetat pentru a forma rețeaua capilară dintre celulele corticale;
- **Artere corticale lungi** care trec neramificate prin cortex înainte de a intra în medulară, unde se ramifică pentru a forma o parte din patul capilar al medularei.

Capilarele sunt tapetate de un endoteliu extrem de aplatizat, întrerupt de ferestre de 100-250 nm, crescând gradat către regiunile cele mai interne, fiind investite cu diafragme fine. Capilarele corticalei și medularei drenează în **vene medulare** care confluează pentru a forma **vena suprarenală** (adrenală).

Cortexul suprarenalian conține celule tipic secretante de **steroidi** și pot fi subclasificate după poziția cordoanelor în trei **straturi** concentrice slab delimitate, după cum urmează:

- **Glomerulata** reprezintă zona cea mai superficială, ocupă aproximativ 15% din volumul suprarenalei; constă în celule prismatice sau piramidale aranjate în cordoane glomerulate sau grupe arcuate, având interpuse capilare fenestrate; celulele prezintă citoplasmă acidofilă, cu grămezi de material bazofilic; ME relevă prezența de picături mici lipidice și o rețea extensivă de REN, mitocondrii cu creste adânci, un complex Golgi polarizat către cel mai apropiat capilar, desmozomi ocazionali, câteva joncțiuni gap și câțiva microvili; nucleii sunt heterocromatici, cu 1-2 nucleoli; celulele produc mineralocorticoizi, în special Aldosteron; enzimele implicate în sinteza Aldosteronului sunt localizate în REN, unde are loc sinteza **colesterolului** din **acetat** și în mitocondrii, unde au loc următoarele sinteze:

- **pregnenolon** din **colesterol**;

- **deoxicorticosteron** din pregnenolon;
- **corticosteron** din deoxicorticosteron;
- **18-hidroxicorticosteron** din corticosteron;
- **Aldosteron** din 18-hidroxicorticosteron; Aldosteronul e produs cu o rată de 0,05-0,2 mg/zi, în funcție de necesități.

Mineralocorticoizii acționează în special pe tubii contorți distali renali, asupra mucoasei gastrice și asupra glandelor salivare și sudoripare, stimulând absorbția Na^+ . Pot de asemenea crește concentrația de K^+ și scade concentrația Na^+ în țesutul muscular și în sistemul nervos.

Secreția de mineralocorticoizi este stimulată de **Angiotensina II**, de **ACTH** și de **ANH**. Angiotensina II este generată de către enzima proteolitică **Renină**, produsă de celulele juxtaglomerulare renale, ca răspuns la scăderea sodiului sau a creșterii potasiului sanguin. ANH influențează secreția de Aldosteron într-o măsură mai redusă decât mecanismul Renină-Angiotensină.

- **Fasciculata** reprezintă al doilea strat care ocupă 65-78% din volumul glandei; celulele sunt aranjate în cordoane drepte, dispuse radial în jurul medulei, perpendiculare pe suprafața organului, având 1-2 celule grosime; capilarele sinusoide sunt dispuse printre cordoanele de celule; celulele sunt poligonale, cu un aspect vacuolar în colorațiile de rutină, fiind denumite din acest motiv și **spongiocite**, aspect datorat unui mare număr de picături lipidice; conțin mitocondrii sferice, cu creste tubulare și veziculare care ocupă 25-30% din volumul celulelor, RER, REN extensiv (40-45% din volumul celular), lizozomi, microperoxizomi, granule de pigment de lipofuscină; numeroase joncțiuni gap sunt prezente între celulele adiacente. Celulele produc **glucocorticoizi**, mai ales **cortisol** (circa 20-30 mg/ zi) și cantități reduse de **corticosteron**; glucocorticoizii promovează preluarea de acizi grași din ficat ca o sursă energetică, de aminoacizi pentru sinteza enzimatică și de carbohidrați utilizați la gluconeogeneză și glicogeneză; în organele periferice, glucocorticoizii determină un efect catabolic, promovând

degradarea proteică și lipidică; produșii de catabolism rezultați în urma acestor procese sunt utilizați de hepatocite; glucocorticoizii suprimă răspunsul imun prin descreșterea numărului de limfocite circulante, prin creșterea distrugerii, prin inhibarea activității mitotice în organele limfoide și prin inhibarea recrutării macrofagelor; celulele fasciculatei mai pot produce cantități reduse de **androgeni**.

- **Reticulata** reprezintă stratul cel mai intern al cortexului suprarenal, reprezentând 7% din volumul glandei; conține celule dispuse într-o rețea anastomozată de cordoane, printre care se dispun capilare sinusoide mai largi; celulele sunt mai mici decât cele din restul zonelor, conțin mai multe granule de lipofuscină. În special în vecinătatea medulei apar celule întunecate cu nucleu adesea piknotici, asociați cu o citoplasmă electrono-densă, sugerând degradarea celulară; celulele produc androgeni slabi: **dehidroepiandrosteron** și cantități reduse de **androstendion** și cantități reduse de **hidrocortizon**; hormonii androgeni prezintă un efect masculinizant și anabolic, având o potență $<1/5$ comparativ cu androgenii testiculari.

Toți steroizii sunt molecule liposolubile care difuzează libere prin membrana plasmatică, fără stocare, fiind secretate la cerere. Controlul corticosuprarenalei este realizat de către **CRH** care acționează asupra hipofizei, stimulând producerea de **ACTH** care, la rândul său, determină sinteza și secreția de hormoni corticosuprarenalieni. Glucocorticoizii liberi pot inhiba secreția de ACTH și CRH, prin feed back negativ.

Medulosuprarenala

Medulosuprarenala constă din celule poligonale aranjate în cordoane scurte sau grupe susținute de o rețea reticulică. Între cordoanele adiacente sunt situate numeroase capilare și câteva celule ganglionare parasimpatice. Celulele medulei iau naștere din creștele neurale astfel încât pot fi considerate **neuroni simpatici postganglionari** care și-au pierdut procesele citoplasmatiche în timpul dezvoltării embrionare și s-au transformat în celule secretorii. Celulele sunt cromafine datorită reacției de culoare pe care o dau cu

sărurile de Crom, când prezintă granule brune, proces denumit **reacție cromafină**. Celulele cromafine pot fi observate și printre sau în vecinătatea componentelor SNV, formând structuri denumite **paraganglioni**.

ME relevă un complex Golgi bine reprezentat, regiuni izolate de șiruri de RER, mitocondrii numeroase cu creste foliate și un număr mare de granule secretorii tapetate de membrane, de 150-350 nm diametru. Acestea conțin **catecolamine, ATP, Ca^{2+} , Chromogranine, Dopamin- β -hidroxilază și peptide opioide**. Celulele care stochează NA conțin granule cu miez dens în ME, sunt autofluorescente, reactive cu iodura de potasiu, argentafine și negative pentru fosfataza acidă. Celulele care stochează A conțin granule mici, omogene, de densitate redusă în ME, nu sunt fluorescente, nu reacționează cu Ag, prezintă afinitate pentru azocarmin și sunt acid fosfatazo-pozitive.

Chromograninele, proenkefalinele și enzimele membranelor lor limitante sunt produse în RER. Granulele sunt formate în complexul Golgi și ulterior devin sediul sintezei și stocajului catecolaminelor. **Tirozina** e convertită de **tirozin-hidroxilază**, în citosol, în **dihidroxifenilalanină (DOPA)**. DOPA intră în granule printr-un proces complex în timpul căruia se formează NA din DOPA. Acest proces implică activitatea unei **dopamin- β -hidroxilaze**, o proteină majoră a membranei granulare. Sinteza epinefrinei necesită transportul NE în afara granulelor pentru a fi metilată de o enzimă citosolică, **fenil-etanolamin-N-metil transferaza (PNMT)**, proces urmat de întoarcerea în granule pentru stocaj. La stimularea de către inervația simpatică, secreția implică eliberarea Ca^{2+} de pe proteina de cuplare, calmodulina, deplasarea granulelor către suprafață și fuziunea membranelor lor cu plasmalema. Membrana adițională este reciclată prin endocitoză, în vezicule tapetate de clatrină. Sinteza PNMT în medulară este dependentă de expunerea la glucocorticoizii transportați în sânge de la corticală.

Centrii situați în hipotalamusul posterior eliberează impulsuri către medulosuprarenală, prin nervii splanhnici. La stimulare, crește secreția și exocitoza NA și A. Normal, 75% din secreție este A și restul e NA. Stimulii emoționali sunt mai eficienți în eliberarea de

NA comparativ cu stimulii dureroși sau hipoglicemia care stimulează eliberarea de epinefrină. În frica acută sau stress, A pregătește organismul pentru a reacționa (reacție de stress), prin creșterea atenției, a ratei cardiace, a debitului cardiac, eliberarea glucozei din hepatocite, ca un suport energetic pentru anticipata activitate musculară.

Glanda suprarenală a unui nou născut este proporțional mai mare decât cea a unui adult deoarece conține un strat adițional: **cortexul fetal sau provizoriu** care este situat între corticală și medulară și prezintă o dispoziție coordonală, fiind compusă din celule acidofile. Involuează concomitent cu dezvoltarea cortexului permanent care este inițial subțire. Cortexul fetal produce **conjugăți sulfăți ai androgenilor și estrogenilor** care intră în circulația maternă.

Patologie

Tulburările comune ale suprarenalei sunt cele de hipoadrenalism și respectiv de hiperadrenalism, datorită nivelului inadecvat la corticosteroizilor.

Sindromul Addison este determinat de distrugerea ambelor suprarenale, având fie un determinism autoimun, fie cauzat de tuberculoză și se manifestă prin hipoadrenalism.

Hipoadrenalismul exogen poate fi indus în cazul administrării de doze mari de glucocorticoizi care suprimă secreția de ACTH hipofizar, astfel încât corticosuprarenala nu mai produce steroizi nativi. Suprimarea bruscă a terapiei poate determina o criză hipoadrenală. Tabloul clinic al hipoadrenalismului este caracterizat prin hipotensiune, hiponatremie, hiperpigmentare cutanată, manifestările ptând ajunge până la colaps brusc asociat cu șoc sever.

În cazul unor adenoame corticosuprarenaliene funcționale, datorită producerii de glucocorticoizi, poate apare Sindromul Cushing sau, datorită producerii de mineralocorticoizi poate apare Sindromul Conn, ca manifestările cele mai frecvente ale hiperadrenalismului.

Sindromul Cushing se manifestă prin facies cushingoid, hirsutism, acnee, obezitate centrală, osteoporoză, diabet zaharat, hipertensiune, hipopotasemie, astenie musculară și tulburări mentale.

Sindromul Conn este asociat cu hipertensiune, hipopotasemie care determină poliurie, astenie musculară și alcaloză.

SISTEMUL NEUROENDOCRIN DIFUZ (DNES)

DNES constă în celule endocrine derivate din sistemul nervos, dispersate printre celulele epiteliale. Ele conțin hormoni polipeptidici sau/și amine biogene. O singură celulă poate produce mai multe substanțe. Multe din aceste celule pot prelua precursori de amine și să le decarboxileze, activitate cunoscută sub acronimul de APUD („amine precursor uptake and decarboxylation”). Unele din aceste celule se colorează cu săruri de Ag, astfel încât sunt denumite celule argentafine sau argirofile. Unele sunt paracrine datorită difuziunii produșilor lor în fluidul extracelular înconjurător, modulând funcția celulelor vecine. Mulți din hormonii produși de DNES acționează ca mediatori chimici în sistemul nervos (celule neurocrine).

Celulele DNES pot fi localizate prin imunocitochimie. Sunt >35 de tipuri de celule în tractul respirator, gastrointestinal, urinar, în tiroidă și hipofiză. Celulele secretante de polipeptide prezintă granule dense de circa 100-400 nm în diametru, localizate în regiunea infranucleară. Celulele prezintă o abundență de mitocondrii, RER și complexe Golgi. Celulele secretante de polipeptide ale tubului digestiv sunt de două tipuri:

- Tipul deschis, cu microvili atipici care pot fi influențate de conținutul tubului digestiv;
- Tipul închis, unde polul apical este acoperit de alte celule epiteliale.

Activitatea sistemului digestiv este modulată de un sistem de hormoni produși local.

În tabelul următor se prezintă o listă a celor mai cunoscute celule ale DNES:

Cap. 3 – Sistemul endocrin

Hormonul produs	Acțiune majoră	Localizare
Gastrina	Activează secreția de acid gastric și pepsină	Antrumul gastric, duoden (celule G)
Colecistokinina (CCK)	Activează secreția de enzime pancreatice și determină contracția colecistului	Duoden, jejun (celule I)
Secretina	Activează secreția de bicarbonat pancreatic și biliar și secreția de apă	Duoden, jejun (celule S)
Peptidul gastric inhibitor (GIP)	Crește eliberarea de Insulină, inhibă secreția gastrică acidă	Intestin subțire (celule K)
Peptidul vasoactiv Intestinal (VIP)	Promovează relaxarea mușchiului neted, stimulează secreția de bicarbonat pancreatic	Pancreas (celule D1)
Motilina	Stimulează motilitatea intestinală	Intestin subțire (celule Mo)
Somatostatinul	Efecte locale inhibitorii	Stomac, duoden, pancreas (celule D)
Glucagonul	Glicogenoliza hepatică	Stomac, duoden (celule A)
Substanța Glucagon-like (Glicentina)	Glicogenoliza hepatică	Stomac, intestin subțire (celule GI)
Serotonina Substanța P	Stimulează motilitatea intestinală	Intestin subțire (celule EC)
Neurotensina	Inhibă motilitatea intestinală, stimulează scurgerea sângelui către ileon	Intestin subțire (celule N)
Insulina	Hipoglicemiant	Pancreas (celule B)
Calcitonina	Hipocalcemiant	Tiroidă (celule C)

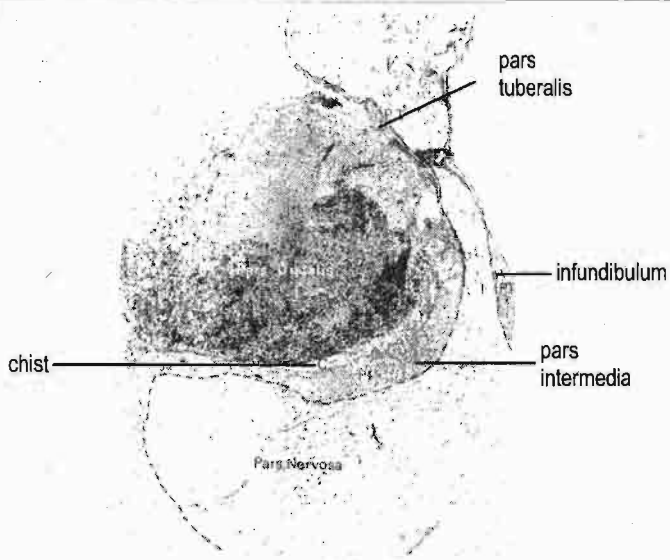


Fig. 3-1 Structura hipofizei

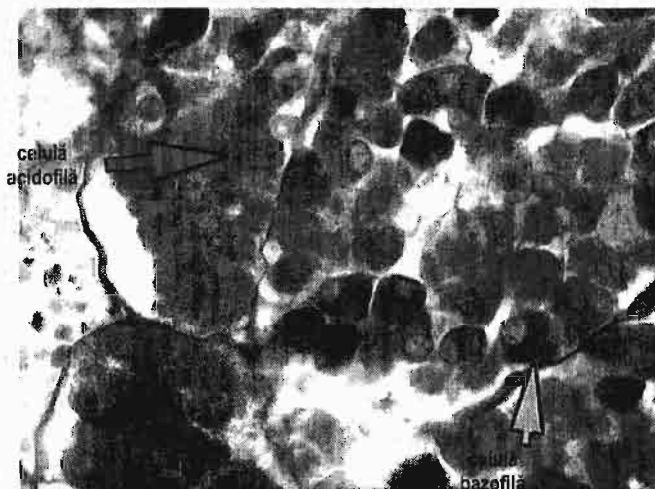


Fig. 3-2 Adenohipofiză

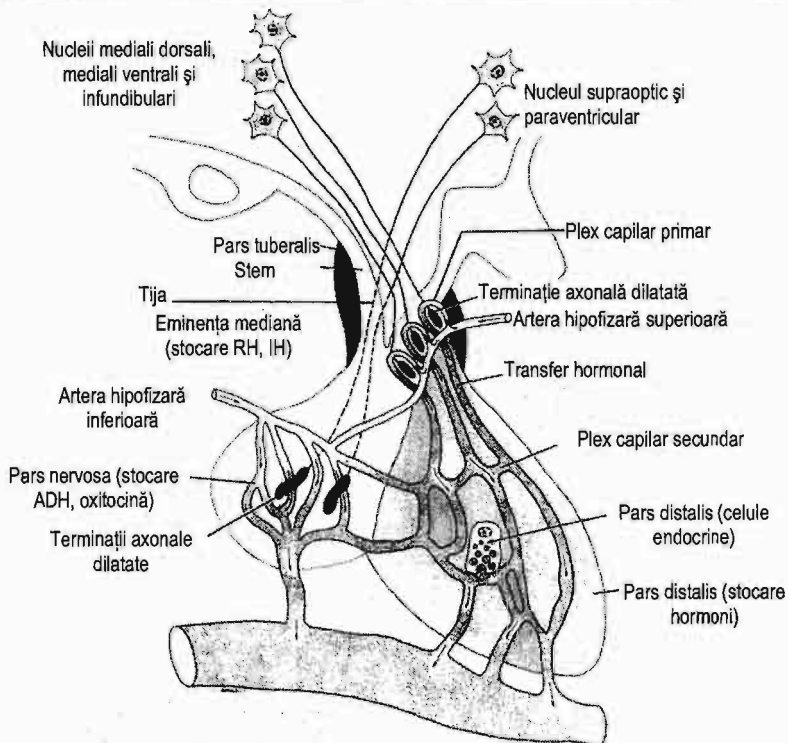


Fig. 3-3 Sistemul port hipofizar

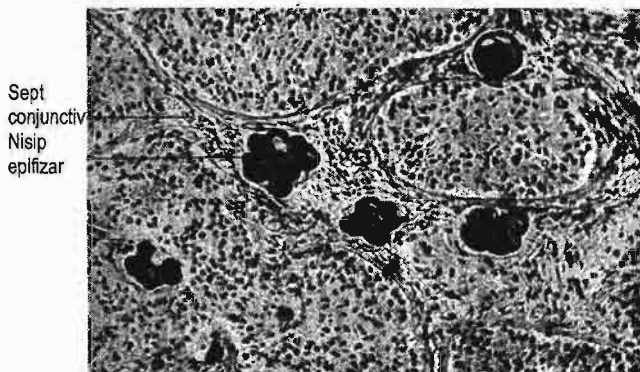


Fig. 3-4 Epifiza

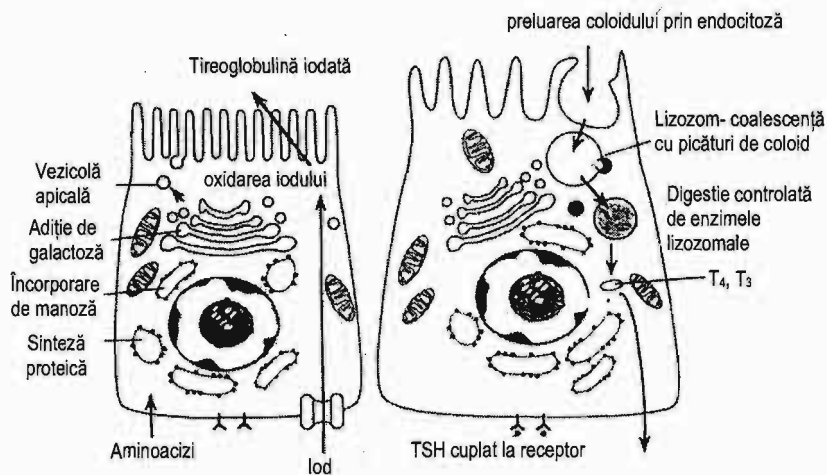


Fig. 3-5 Sinteza hormonilor tiroidieni

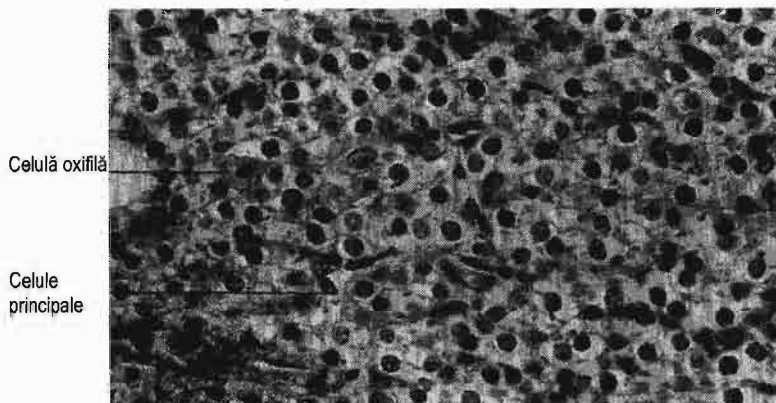


Fig. 3-6 Paratiroida

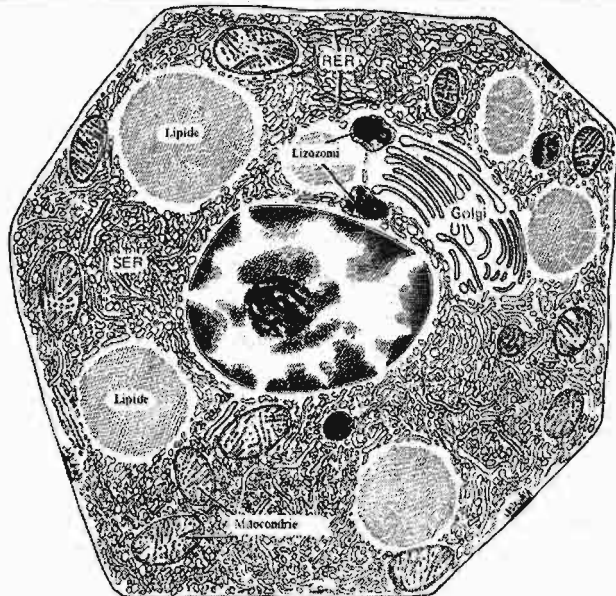


Fig. 3-7 Celulă secretantă de steroizi (ultrastuctură)

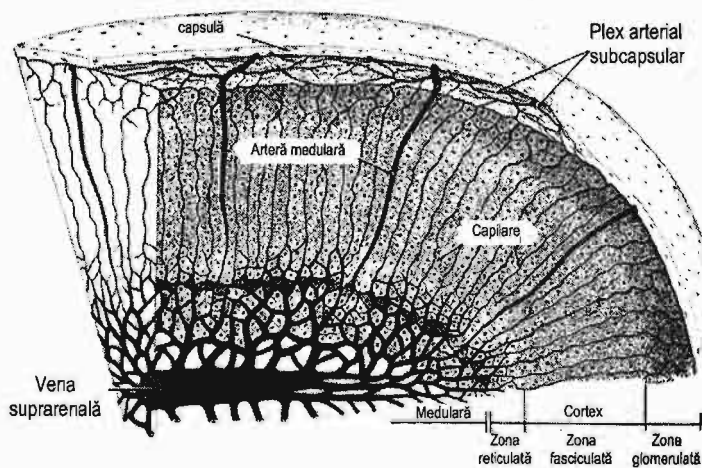


Fig. 3-8 Vascularizația suprarenalei

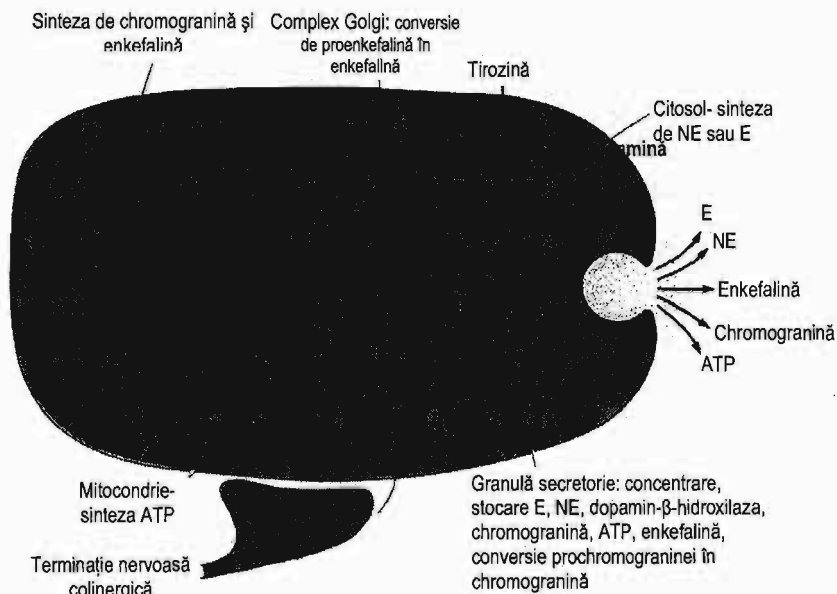


Fig. 3-9 Sinteza catecolaminelor

SISTEMUL DIGESTIV - TRACTUL DIGESTIV

Sistemul digestiv este alcătuit din următoarele componente:

- **Tractul digestiv** alcătuit din:
 - Cavitătea orală;
 - Tubul digestiv, format din faringe, esofag, stomac și intestin
- **Glandele extrinseci ale tubului digestiv.**

Tractul digestiv este reprezentat de un tub de diametru variabil compus din patru tunici concentrice, care dinspre interior spre exterior sunt:

- Mucoasa;
- Submucoasa;
- Musculara;
- Adventicea (în sectorul supradiafragmatic) sau seroasa (în sectorul subdiafragmatic).

Funcțiile îndeplinite de sistemul digestiv sunt:

- ingestia nutrimențelor;
- secreția de enzime și hormoni care realizează digestia și absorbția nutrimențelor;
- eliminarea materialelor nedigerabile.

CAVITATEA ORALĂ

Histogeneză

Cavitătea orală ia naștere ca o invaginare a ectodermului în mezenchimul extremității cefalice.

Componente

Cavitătea bucală include următoarele componente: buzele, palatul, dinții și structurile asociate, limba, glandele salivare și amigdalele.

Vestibulul este delimitat între buze, dinți și obraji. Cavitătea orală propriu-zisă este situată înapoia arcului dentar.

Structură histologică

La nivelul cavității orale se deosebesc trei tipuri de mucoase:

1. **Mucoasa de tapetare;**
2. **Mucoasa masticatorie;**
3. **Mucoasa specializată.**

Cavitătea bucală este tapetată în cea mai mare parte de epiteliu stratificat pavimentos ale cărui creste epiteliale se interdigitează cu papilele conjunctivo-vasculare înalte ale țesutului conjunctiv subdiacent (*lamina propria*). Epiteliul împreună cu *lamina propria* realizează **mucoasa orală de tapetare**.

O varietate a mucoasei orale este **mucoasa masticatorie** care se află la nivelul gingiilor și a palatului dur. Aceasta este tapetată în proporție de 75% de epiteliu stratificat pavimentos cu ortokeratinizare (completă) și parakeratinizare (incompletă). Epiteliul de atașament al șanțului dento-gingival face excepție, fiind nekeratinizat. Mucoasa masticatorie prezintă papile conjunctivo-vasculare foarte înalte, *lamina propria* profundă este fibroasă, în continuitate directă cu periostul fibros al osului alveolar. Subdiacent mucoasei masticatorii nu există submucoasă.

Mucoasa specializată se găsește la nivelul 2/3 anterioare a feței dorsale a limbii.

BUZELE

Buzele sunt divizate în următoarele zone histologice:

- versantul extern sau cutanat;
- marginea liberă sau *vermillion* sau “roșul buzelor”;
- versantul intern sau oral;
- porțiunea centrală reprezentată de orbicularul buzelor înconjurat de tecile sale conjunctive, bine vascularizate și inervate.

Versantul cutanat este reprezentat de piele cu epiderm subțire și dorm cu toate anexele cutanate (glande sebacee, sudoripare, foliculi piloși). Glande sebacee nefuncționale pot fi prezente ocazional și la nivelul versantului intern sau la nivelul marginii libere și pe fața internă a obrazilor, în dreptul molarilor (pete Fordyce).

Marginea liberă este tapetată de un epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, parakeratinizat sau ortokeratinizat. Papilele conjunctivo-vasculare sunt înalte, ramificate, bogat vascularizate dar lipsite de glande.

Versantul oral este reprezentat de mucoasa orală, fiind tapetat de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat gros și subdiacent o *lamina propria* și o submucoasă bogate în glande salivare minore mixte (glande labiale).

PALATUL

Palatul dur este situat în porțiunea anterioară a cavității bucale și conține central o componentă osoasă.

Palatul moale este situat posterior și conține un centru realizat de musculatură striată.

Palatul dur este tapetat de epiteliu stratificat pavimentos parakeratinizat sau ortokeratinizat.

Submucoasa conține anterior țesut adipos și posterior glande salivare mucoase minore. În dreptul marginii antero-laterale și a rafeului, submucoasa lipsește și *lamina propria* este fibroasă.

Palatul moale este tapetat de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, în porțiunea orală și de epiteliu pseudostratificat ciliat, de tip respirator, în porțiunea nazală. *Lamina propria* conține glande salivare mucoase pure- Glanda palatină.

MUCOASA JUGALĂ

Mucoasa jugală cuprinde: planșeul cavității bucale, fața internă a buzelor, fața internă a obrazilor, fața inferioară și marginea limbii.

Epiteliul mucoasei jugale este stratificat pavimentos nekeratinizat, subdiacent fiind dispus o *lamina propria* laxă cu numeroase vase și acini ai unor glande salivare minore.

Submucoasa este laxă și conține mănunchiuri groase de fibre de Colagen perpendiculare pe suprafața epiteliului care împiedică formarea de pliuri ale mucoasei, în timpul masticăției.

LIMBA

Histogeneză

Limba provine din dezvoltarea unui mugure nepereche, pentru porțiunea dinaintea V-ului lingual și doi muguri pereche, pentru baza limbii.

Structură

Două treimi anterioare sunt separate de 1/3 posterioară prin *sulcus terminal*, al cărui apex se termină în *foramen cecum*.

Suprafața ventrală este similară versantului intern al buzelor, fiind compusă din epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, subdiacent o *lamina propria* densă și o submucoasă alcătuită din țesut conjunctiv dens semiordonat.

Partea centrală este compusă din țesut muscular striat (mușchii extrinseci și intrinseci linguali) aranjat în trei planuri (planurile laterale fiind perpendiculare pe planul central) și țesut conjunctiv, cu o proporție însemnată de adipocite, vase și nervi.

Suprafața dorsală este unică, este tapetată de epiteliu stratificat pavimentos, cu para- și ortokeratinizare, 2/3 anterioare prezentând papile linguale.

Papilele linguale sunt compuse dintr-o porțiune centrală realizată de țesut conjunctiv și sunt tapetate de epiteliu stratificat pavimentos, fiind de următoarele tipuri:

- **papile filiforme**, cu o înălțime de 0,5-2 mm, alungite, conice, înguste, tapetate de epiteliu ortokeratinizat, dispuse pe toată suprafața limbii; nu prezintă un rol gustativ;
- **papile fungiforme**, cu o înălțime de 0,7-1 mm, cu partea superioară dilatată, netedă, cu aspect de ciupercă, tapetate de

epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, fiind dispuse printre papilele filiforme, pot conține ocazional muguri gustativi în epiteliul de suprafață;

- **papile foliate**, mai puțin dezvoltate la specia umană, sub forma a 1-2 depresiuni longitudinale, paralele și creste scurte, situate pe părțile dorso-laterale linguale, conținând glande acinoase seroase la baza lor și muguri gustativi în grosimea epiteliului lor;
- **papile circumvalate**, în număr de 7-15, mari, circulare, cu înălțimea de 1-1,5 mm și diametrul de 1-1,3 mm, înconjurate de o depresiune (*vallum*) din care proemină pe o înălțime redusă, fiind situate imediat anterior de V-ul lingual; la baza lor se deschid **glandele von Ebner**; sunt tapetate de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, în grosimea sa găsindu-se circa 200 de muguri gustativi;

➤ **Glandele von Ebner** sunt glande acinoase seroase pure care secretă un fluid bogat în **lipază**; aceasta împiedică formarea unui strat hidrofob deasupra mugurilor gustativi, devenind activă în stomac (unde realizează digestia trigliceridelor într-o proporție de circa 30%) și facilitează percepția efectuată de mugurii gustativi, prin îndepărtarea resturilor și solvirea unor noi nutrienți;

➤ **Mugurii gustativi** sunt în număr de circa 10000 la nivelul limbii, mai puțini la nivelul arcului glosopalatin, în porțiune superioară a laringelui, sub nivelul cartilagiului cricoid, la nivelul epiglotei și a faringelui. Prezintă dimensiuni de 75/50 μm și sunt structuri intraepiteliale localizate pe suprafața laterală a papilelor circumvalate și în pereții șanțului înconjurător; substanțele chimice intră printr-un **por gustativ** realizat de celulele de suport; în ME se diferențiază patru tipuri celulare:

❖ Celule de tip I și II sunt înalte, întunecate, cu granule secretorii apicale (tip I) sau palide (tip II), cu microvili scurți și groși și sunt considerate **celule de suport**;

- ❖ Celule de tip III sunt înalte, cu vezicule bazale numeroase (sinaptice), cu microvili lungi apicali formând așa-numitul **păr gustativ** care iese prin porul gustativ; stabilesc conexiuni cu procese dendritice ale nervilor senzoriali VII (facial), IX (glossofariongian), X (vag), la polul bazal (circa 50 de fibre la 1 mugure gustativ), reprezentând **celule senzoriale**;
- ❖ Celule de tip IV, relativ nediferențiate, bazale, considerate **celule de regenerare**.

Mugurii gustativi au funcția de a percepe senzațiile gustative de: sărat, predominant lateral de vârful limbii, acru sau acid, mai ales postero-lateral, amar, la nivelul V-ului lingual, dulce, la vârful limbii, la acestea putându-se adăuga și gustul metalic. Acest proces se realizează prin modificarea potențialului de membrană, datorită modificării permeabilității pentru ioni și a vitezei de deplasare a acestora.

Funcții

Limba intervine în numeroase procese: masticăție, deglutiție, fonație, senzorială (gustul alimentelor) și apărare (prin amigdalele linguale).

AMIGDALELE LINGUALE

Amigdalele linguale sunt localizate pe suprafața dorsală a 1/3 posterioare a limbii (Capitolul 2).

DINȚII

Dentiția permanentă este constituită din 32 de dinți permanenți, cu următoarea dispunere a celor 8 dinți dintr-un cadran: 2 incisivi, 1 canin, 2 premolari și 3 molari.

Cu excepția molarilor, restul au și precursori (20 ca număr) care realizează prima dentiție, tranzitorie, **dentiția deciduală** sau **a copilăriei**.

Dinții sunt compuși dintr-un țesut de consistență redusă dispus în interior – **pulpa** și trei țesuturi calcificate la exterior.

Pulpa dentară se găsește în **cavitatea pulpară** care se termină în **canalul pulpar** prevăzut cu un orificiu situat inferior, **orificiul dentar**.

Țesuturile calcificate conțin hidroxiapatită, similar osului, fiind:

- **Smalțul**, extern și superior;
- **Cementul**, extern și inferior;
- **Dentina**, între smalț, cement și pulpa dentară.

Regiunea acoperită de smalț se observă cu ochiul liber în **cavitatea orală**, fiind denumită **coroană clinică**. **Coroana anatomică** se extinde suplimentar și de-a lungul șanțului dento-gingival.

La bază se găsesc una sau mai multe **rădăcini** acoperite de **cement**.

Zona de contact dintre coroană și rădăcină se numește **cervix**, **gât** sau **colet**.

Smalțul

Smalțul conține circa 95-98 % săruri de calciu, sub formă de hidroxiapatită, realizând cea mai dură structură a dintelui, 0,5% fiind **materiale organice** și restul apă.

Matricea smalțului este puternic calcificată, fiind alcătuită din **proteine** fibroase asemănătoare keratinei, elaborate de **ameloblaste**, în cursul formării coroanei:

- **Enameline**;
- **Ameloblastine**;
- **Amelogenine**;
- **Tufteline**.

Smalțul devine acelular după erupția dintelui, deci nu se poate autorepara.

Conține prisme de cristale de hidroxiapatită, denumite **prismele smalțului**, având formă de cheie de broască. Prezintă o serie de **striări**, dintre care mai remarcabile sunt:

- **Striațiile transversale**, ale lui **Retzius**, din care cea neonatală este mai groasă;
- Defecte de calcifiere, sub formă de **tufe**, **lame** și **fusuri**.

Prisme sunt unite prin **smalț interprismatic** care diferă prin orientarea cristalelor.

Dentina

Dentina conține 70% săruri de calciu. Prezintă o alternanță de linii clare cu linii întunecate, denumite **liniile de contur ale lui Owen**, **liniile de creștere von Ebner** și zone de hipocalcifiere, denumite **spații interglobulare**. Dentina înconjură camera pulpară și canalul pulpar. Matricea este calcifiată, conținând glicozaminoglicani, cristale de hidroxiapatită și fibre de Colagen tip I. Este produsă de niște celule alungite, denumite **odontoblaste**, care mai întâi produc colagen (**Predentină**), devenind ulterior dentină, prin mineralizare. Odontoblastele persistă și continuă să producă dentină tot timpul vieții dintelui. **Canaliculii dentinali** reprezintă spațiile fine săpate în dentină, lăsate de procesele citoplasmice ale odontoblastelor care își retrag corpul celular progresiv spre pulpa dentară, pe măsură ce depun dentină. Limita dintre smalț și dentină este denumită **membrana Huxley**.

Cementul

Cementul conține o matrice calcifiată, colagen, fiind produs de celule denumite **cementoblaste**. Cementul este mai gros în regiunea apicală, unde conține celule, denumite **cementocite**, similare osteocitelor. Cementul este continuu elaborat după erupția dentară, compensând scăderea lungimii dintelui datorită forțelor de abraziune care acționează asupra sa.

Pulpa dentară

Pulpa dentară este un țesut conjunctiv lax, gelatinos, bogat vascularizat, care conține:

- **Odontoblaste** dispuse la periferie, aranjate pseudostratificat, în imediata vecinătate a dentinei;
- Celule mezenchimale și fibroblaste;
- Fibrile de colagen și reticulină;
- Substanță fundamentală bogată în glicozaminoglicani;

- Fibre nervoase aferente mielinizate, ramificate; unele pierd mielina și se extind în tubii dentinali, realizează în pulpă **plexul nervos al lui Weil**; toate percepțiile sunt interpretate ca durere în SNC;
- **Foramen apical** la apex, ca orificiu pentru vase și nervi.

Histogeneza coroanei

La 6-7 săptămâni, din stratul bazal al ectodermului cavității orale proliferază o bandă cu aspect de potcoavă, denumită **lamina dentală** sau creste epiteliale, în fiecare maxilar, proeminând în ectomezenchimul subdiacent (provenit din crestele neurale). Coroana se formează înainte de începerea formării rădăcinii. Stadiile formării coroanei sunt: **mugure, capișon și clopot**.

Folliculul dentar conține:

- Organul smalțului (cu origine în ectoderm);
- Papila dentară (din ectomezenchim);
- Sacul dentar (din ectomezenchim, reprezentând originea cementului și a parodontiului).

Din laminele dentale se dezvoltă 10 regiuni de activitate mitotică crescută, denumite **muguri dentari**.

Urmază stadiul de **Capișon** constituit din:

- **Epiteliul extern** al OS continuu cu lamina dentală, alcătuit din celule cuboidale;
- **Epiteliul intern** al OS, alcătuit din ameloblaste sau adamantoblaste, cu aspect prismatic;
- **Pulpa smalțului**, cu celule stelate;
- **Epiteliul intermediar (reticulat sau stelat)**, cu celule cubico-pavimentoase dispuse pe 1-2 rânduri.

Următorul stadiu este cel de **Clopot**, fiind alcătuit din:

- **Epiteliul extern**, cubico-prismatic, perforat de numeroase capilare, care va dispărea ulterior în cursul erupției dintelui;
- **Epiteliul intern**, alcătuit din **ameloblaste** înalte, prismatice, care secretă smalțul, PB devine secretor, organitele se dezvoltă, secretă Fosfatază alcalină, dezvoltă joncțiuni intercelulare și emit prelungiri sau **procese Tomes** care secretă prisme smalțului, suprafața laterală secretând **matricea interprismatică**;

- **Epiteliul reticulat sau stelat;**
- **Epiteliul intermediar.**

Papila dentară este componenta care va deveni pulpa dentară. Se constată existența unor inducții multiple în acest proces evolutiv, după cum urmează:

- **celulele din ectomezenchim stimulează diferențierea ameloblastelor;**
- **ameloblastele determină diferențierea odontoblastelor care devin alungite și produc predentina;**
- **predentina stimulează secreția smalțului de către ameloblaste.**

Dentina

Odontoblastele produc colagenul **predentinei** și ulterior determină mineralizarea fibrelor de colagen prin apariția unor **vezicule de matrice (corpui „abac”)**, cu transformarea predentinei în **dentină**. Corpul celular al odontoblastelor se retrage în pulpă, pe măsură ce se acumulează dentina, dar procesele lor rămân în tubulii dentinali ramificați, pe întreaga grosime a dentinei- **fibrele Tomes**. Dentina conține două **proteine specifice**:

- **DPP- fosfoproteina dentinală**, cu rol în inițierea mineralizării, controlul formei și extensiei procesului de mineralizare;
- **DSP- sialoproteina dentinală**, cu rol în procesul de mineralizare.

Dintele permanent

Din masa de celule ectodermice se formează **lamina succesională** care va da naștere mugurilor dinților permanenți (din partea laterală a laminei dentale).

Formarea rădăcinii urmează formării complete a coroanei; ansele cervicale ale MB cresc pentru a înconjura papila dentară, realizând crestele epiteliale sau **procesele Hertwig** (prin fuziunea stratului intern cu stratul extern al OS). Stratul intern stimulează inducția formării de către Odontoblaste a dentinei pentru rădăcină. Dentina induce diferențierea cementoblastelor din celulele mezenchimale din sacul dental înconjurător, determinând formarea cementului.

Parodonțitul

Parodonțiul denumește structurile de suport ale dintelui care provin din sacul dentar, fiind alcătuite din țesut conjunctiv dens și funcționând ca periost al osului alveolar.

Ligamentul periodontal este compus din fibre de Colagen tip I aranjate în cinci mănunchiuri principale (fibrele Sharpey), la care se adaugă glicozaminoglicani; se extinde de la cement la osul alveolar, suspendând dintele în alveola sa și permițând doar mișcări limitate dintelui; în același timp evită transmiterea directă a presiunii din timpul masticației asupra osului care ar putea determina resorbție locală.

Gingivile sunt acoperite de epiteliu stratificat pavimentos keratinizat sau parakeratinizat. Conțin mănunchiuri groase de fibre de colagen care realizează o conectare strânsă la periostul oaselor maxilare. Dintele e înconjurat de **spațiul gingival**. La nivelul **junctiunii epitelii gingival-smalt**, smaltul e acoperit de **cuticulă** (MB îngroșată și hemidesmozomi), realizând **atașarea epitelială** Gottlieb.

Osul alveolar

Osul alveolar este un os imatur, fibros sau primar, alcătuit din:

- **placă cribriformă** (stratul intern) de os compact;
- o **placă corticală** (strat extern) de os compact;
- între plăci se găsește **os spongios**.

Patologie

Resturile epiteliale Malassez reprezintă vestigii ale tecii epiteliale Hertwig care pot determina apariția de **chisturi paradentare** și **adamantinoame**.

FARINGELE

Localizare

Faringele reprezintă un spațiu de tranziție între cavitatea bucală și sistemul respirator și digestiv, realizând concomitent și o arie de

comunicare între regiunea nazală și laringe, de-a lungul tractului respirator. Conține amigdalele care realizează cercul lui Waldeyer.

Structură

Mucoasa este tapetată de un epiteliu stratificat pavimentos, cu excepția porțiunii respiratorii care nu este supusă abraziunii, rămânând tapetată de epiteliu pseudostratificat cu celule caliciforme. Mucoasa conține numeroase glande mucoase mici, înconjurate de țesut conjunctiv dens semiordonat.

Musculara conține mușchi constrictori intern și longitudinali extern.

Adventicea înconjură organul.

TUBUL DIGESTIV

Tubul digestiv este alcătuit dintr-o suită de organe tubulare, cu o structură caracteristică și cu particularități morfo-funcționale zonale.

Organizarea generală a tubului digestiv în patru tunici concentrice reprezintă criteriul de diagnostic microscopic; acestea sunt, dinspre interior spre exterior, următoarele:

- **Mucoasa;**
- **Submucoasa;**
- **Musculara;**
- **Adventicea** (în sectorul supradiafragmatic) sau **seroasa peritoneală** (în majoritatea sectorului subdiafragmatic).

Mucoasa este compusă din următoarele componente, dinspre interior spre exterior:

- Epiteliul de tapetare;
- Lamina propria;
- Musculara mucoasei (*Muscularis mucosae*).

Epiteliul de tapetare este de origine endodermică, suferă variații regionale și reprezintă elementul primordial de diagnostic histologic al diferitelor segmente ale tubului digestiv. Epiteliul este implicat în sinteza IgA secretorii, un element constant implicat în procesele de apărare imună a mucoaselor.

Prin intermediul MB, epiteliul de tapetare realizează contactul cu țesutul conjunctiv lax (*lamina propria*).

Lamina propria prezintă un grad variabil de celularizare (mai accentuat înspre porțiunile distale ale tractului digestiv), este bogată în fibre reticulare și elastice, bine vascularizată prin rețele de capilare. În porțiunile sale distale, *lamina propria* prezintă o abundență de celule migrate mononucleare, eozinofile, infiltrate limfoide difuze, foliculi limfatici, realizând GALT („gut associated lymphatic tissue”- țesutul limfatic asociat intestinului) parte a MALT („mucosal associated lymphatic tissue”- țesutul limfatic asociat mucoaselor).

Musculara mucoasei apare ca o pătură fină de fibre musculare netede, realizată din două straturi:

- strat intern aparent circular (de fapt o spirală strânsă);
- strat extern longitudinal (o spirală mai laxă).

Din musculara mucoasei se desprind fascicule subțiri care străbat *lamina propria*, inserându-se pe MB și determinând, prin contracție, motilitatea proprie a mucoasei.

Submucoasa este reprezentată de un țesut conjunctiv lax, cu grosime variabilă, prezentând o proporție mai mare de fibre de colagen decât *lamina propria* și, în general, o celularitate mai redusă. În anumite zone pot apare agregări limfoide, realizând foliculi limfatici polarizați. Submucoasa conține un plex arteriolo-venos care generează și respectiv drenează rețeaua de capilare necesară irigației mucoasei și muscularei. În submucoasă confluează limfaticele laminei proprii și ulterior se îndreaptă spre ganglionii limfatici atașați tubului digestiv. Tot în această tunică este găzduit **plexul submucos Meissner**, format din terminații nervoase amielinice simpatice, postganglionare și din microganglioni vegetativi parasimpatici, care conțin corpul celui de-al doilea neuron de pe lanțul parasimpatic. Acestea realizează înervarea și motilitatea mucoasei, deoarece determină contracția fibrelor musculare ale Mm.

Musculara este bine reprezentată, fiind alcătuită din țesut muscular neted organizat în două pături evidente:

- internă circulară (de fapt o spirală strânsă);
- externă longitudinală (o spirală mai laxă).

Între păturile musculare apare o lamă fină de țesut conjunctiv cu numeroase capilare, cu origine în arteriolele submucoasei și elemente ale celui de-al doilea plex nervos (**plexul mienteric Auerbach**), cu aceleași componente nervoase ca și plexul Meissner, conferind tubului digestiv un tonus caracteristic și o motilitate de tip peristaltic. Activitatea plexurilor tubului digestiv prezintă și un grad de autonomie funcțională, consecință a prezenței sistemului neuro-endocrin difuz (DNES) al tubului digestiv. Unele din celulele neuro-endocrine sintetizează substanțe cu proprietăți de neuromediatorii, care, eliberate local, modulează comenziile centrale vegetative (parasimpaticul acționează stimulator și simpaticul antagonic). Exemple ale acțiunii acestor mediatori sunt:

- Serotonina, cu rol stimulator;
- Neurotensina, cu rol stimulator;
- Endorfina, cu rol inhibitor;
- Enteroglucagonul, cu rol inhibitor;
- VIP, cu rol inhibitor.

Adventicea este reprezentată de o tunică de țesut conjunctiv lax, care asigură calea de acces a vaselor și a structurilor nervoase.

Seroasa peritoneală prezintă adițional față de adventice un înveliș de epiteliu simplu pavimentos (mezoteliu).

De-a lungul tubului digestiv se găsesc mai multe tipuri de **glande**.

Glandele situate în grosimea mucoasei sunt glande tubulare simple sau ramificate, drepte sau sinuoase, pătrunzând în grosimea laminei proprii și oprindu-se la Mm. Natura produsului/ produșilor de sinteză diferă după segmentul respectiv.

Glandele care prezintă adenomerii situați în submucoasă sunt de tip tubulo-acinos sau tubulo-alveolar și se deschid prin ducte la nivelul epitelului de tapetare; se găsesc doar la nivelul esofagului și duodenului.

Glandele atașate tubului digestiv reprezintă organe constituite: ficatul, pancreasul; similar se adaugă și glandele atașate cavității orale: glandele salivare minore și majore.

Tubul digestiv realizează pliuri permanente sau tranzitorii, alcătuite din:

- mucoasă- vilozitățile intestinale, falduri ale colecistului;
- mucoasă și submucoasă- falduri ale esofagului, rugile gastrice, plicile semicirculare/ valvele Kerkring/ *plicae circulares*, la nivelul intestinului subțire.

ESOFAGUL

Esofagul este un organ tubular tipic, alcătuit din cele patru tunici caracteristice tubului digestiv. În repaus, în incidență transversală, lumenul apare stelat, neregulat, datorită unor pliuri longitudinale, alcătuite din mucoasă și submucoasă, ca o consecință a stării de tonus caracteristic musculaturii esofagiene. În plenitudine, datorită elasticității laminei proprii și a submucoasei, pliurile dispar, lumenul tinzând să ia o formă ușor elipsoidală, aplatizată antero-posterior.

Mucoasa reprezintă o continuare a mucoasei faringiene și a cavității orale.

Epiteliul este **stratificat pavimentos**, fără keratinizare evidentă, deși în ME se observă în stratul superficial granule citoplasmice de keratohialină, trădând o keratinizare incipientă. Epiteliul este de rezistență, protecție, fiind supus unor forțe mecanice de fricțiune, unor agenți fizici (temperaturi variate) sau chimici (diverse substanțe din bolul alimentar). Datorită acestora epiteliul prezintă un indice mitotic înalt.

În porțiunea superioară și în special în cea inferioară apar glande tubulare simple sau ramificate, ușor sinuoase. Acestea reprezintă invaginații ale stratului bazal al epiteliului până la nivelul Mm. Prin aceasta se creează și un spațiu îngust în grosimea epiteliului de tapetare care servește drept duct. Celulele glandulare se diferențiază în celule muco-secretante; mucusul îndeplinește un rol de lubrefiant. Glandele sunt similare celor situate în porțiunea inițială a stomacului,

fiind denumite, ca și acestea, **glande cardiale**. Regenerarea celulară are loc la nivelul tranziției stratului bazal spre epitelul de tip mucos.

Lamina propria este bogată în fibre de collagen și elastice, conține celule mai rare, inclusiv celule migrate; acestea nu sunt necesare în număr considerabil deoarece bolul alimentar nu stagnează la acest nivel și apărarea se datorează unei bariere morfologice reprezentată de grosimea marcată a epitelului de tapetare; vascularizația este abundentă, fiind principala responsabilă de condiționarea alimentelor.

Musculara mucoasei este reprezentată mai ales de stratul extern longitudinal, participă la realizarea pliurilor longitudinale și este în mod caracteristic întreruptă, fiind perforată de ductele glandelor esofagiene proprii sau, uneori, între cele două pături ale Mm se constată prezența adenomerilor acestor glande (glande tubulo-acinoase de tip mucos).

Submucoasa este bine reprezentată, bogată în fibre de collagen și elastice, mai puțin celularizată și conține adenomerii **glandelor esofagiene proprii**.

Musculara prezintă ca particularitate predominanța fibrelor musculare striate de tip scheletal, în treimea superioară, înlocuite progresiv de fibre musculare netede, cu aceeași orientare; în treimea medie se găsesc ambele tipuri, și în treimea inferioară sunt prezente exclusiv fibre musculare netede. Această compoziție atestă faptul că deglutiția este un act voluntar, pe când peristaltismul este involuntar. În zona de continuitate cu musculara stomacului nu există un sfîcter morfologic, ci unul funcțional, caracterizat printr-un tonus mai ridicat care împiedică refluxul gastro-esofagian. Inervația provine din nervul vag.

Adventicea vine în raport cu organele mediastinale, fixând esofagul și fiind în continuitate cu adventicea traheei. Se continuă, pe o mică porțiune subdiafragmatică, cu **seroasa**.

Joncțiunea dintre mucoasa esofagiană și cea gastrică este bruscă realizând **Pasajul eso-gastric**, celulele stratului bazal al epitelului esofagian transformându-se direct, fără tranziție, în epitelul simplu prismatic înalt de tip gastric. Apare astfel o linie circulară de

demarcație, denumită pasaj eso-gastric, observabilă macroscopic datorită virajului culorii de la gălbui la gălbui-roșiatic (epiteliul gros esofagian fiind înlocuit de unul subțire care permite vizualizarea laminei proprii bine vascularizate).

Din punct de vedere **histo-fiziologic**, esofagul reprezintă segmentul de legătură dintre faringe și stomac. În cavitatea bucală, alimentele sunt triturate, prin masticatie, omogenizate și îmbibate cu secreție salivară (sero-mucoasă), bolul alimentar căpătând o consistență păstoasă. Amilaza salivară începe doar digestia glucidelor, transformându-le în glucide cu lanțuri mai scurte. Lipaza secretată de glandele seroase von Ebner, inactivă în cavitatea orală, își va începe activitatea în intestin. Lichidele sunt transportate la nivelul esofagului în principal ca o consecință a gravitației. În schimb, bolul alimentar este transportat în mod activ, prin peristaltism și prin deschideri repetate ale cardiei este eliminat în stomac. Prin bogăția vascularizației laminei proprii se realizează condiționarea temperaturii alimentelor.

Din punct de vedere al **mecanismelor de apărare**, esofagul realizează mai ales o apărare mecanică, prin bariera morfologică; secreția mucusului cu un conținut bogat în Ig A secretorie lubrefiază și conferă o apărare de suprafață, progresiv crescândă către porțiunile distale ale tractului digestiv.

STOMACUL

Stomacul reprezintă singurul organ de tip cavitat intercalat în structura tubului digestiv, dar cu histoarhitectonie caracteristică acestuia.

În condiții de repaus, suprafața mucoasei este netedă pe mica curbura dar în restul stomacului prezintă pliuri longitudinale, mai pronunțate la nivelul mării curburi, la care participă mucoasa și submucoasa (rugi); acestea fac posibilă destinderea stomacului fără diminuarea tonusului și forței contractile a muscularei. Pe întreaga suprafață se observă macroscopic fine mamelonări (arii mamilare); cu ajutorul lupei se constată între ele mici șanțuri de separație, iar pe

suprafața mamelonărilor apar mici structuri lineare sau stelate, adâncite, denumite criptele sau foveolele gastrice. Criptele reprezintă invaginări ale mucoasei gastrice, corespondentele ductelor glandelor gastrice (două sau mai multe glande se vor deschide la baza unei cripte). Deci mucoasa gastrică este o mucoasă de tip glandular.

Epiteliul poate fi clasificat în:

- epitelii de suprafață - la suprafața mamelonărilor și generând criptele;
- epitelii glandular - glande tubulare cu adenomarii în *lamina propria*, fără a atinge Mm.

Epiteliul de suprafață este simplu prismatic înalt, omogen, prelungindu-se și în interiorul criptelor; nucleii sunt ovalari, perpendiculari pe MB; în HE citoplasma este moderat bazofilă în treimea bazală și palidă, aproape necolorată în 2/3 apicale, datorită conținutului glicoproteic (care se colorează însă roșu- vișiniu cu PAS). Din punct de vedere ultrastructural celulele sunt polarizate, astfel:

- la polul apical prezintă microvili reduși numeric, cu dimensiuni variate, fără a determina aspectul de margine în perie în MO;
- sub PA apar joncțiuni aderente și ocludente, între care se găsesc filamente ce formează cadrul terminal; din acestea câteva pătrund și în microvili;
- PA prezintă numeroase granule de mucigen (substanță glicoproteică diferită chimic de mucusul uzual, denumită și mucoid), fără tendința de confluație a granulelor;
- PB conține organitele caracteristice celulelor sintetizante de proteine: complex Golgi evident, REN, RER, R și mitocondrii; în vecinătatea PB sunt joncțiuni strânse.

Epiteliul de suprafață al stomacului poate fi definit drept un epitelii simplu prismatic înalt de tip secretor. Se descriu trei mecanisme de protecție a acestui epitelii:

- capacitatea de secreție și acoperire permanentă a epiteliiului cu un strat protector de mucoid, cu proprietăți de tamponare a sucului gastric puternic acid;
- joncțiunile intercelulare aderente și ocludente de la PB și PA;

- marea capacitate de regenerare, pe seama unor celule mai puțin diferențiate, cu o mare capacitate mitotică, situate în zona bazală a criptelor; ciclul celular al celulelor epiteliului de suprafață determinat prin histoautoradiografie cu TMT este de 3-7 zile; în caz de leziuni datorită unor temperaturi crescute, unor acizi sau alcoolului, din marginile ulcerărilor, celulele emit prelungiri citoplasmice spre MB (filiapode), formând un prim strat protector; accelerarea mitozelor va determina în câteva zile acoperirea completă a unei ulcerări mici.

Prin structura glandelor gastrice, spre deosebire de regiunile anatomice, diferențiem trei zone, după tipul de glande care se deschid la baza criptelor gastrice:

- regiunea cardinală, pe o distanță de 2-4 cm de la cardia
- regiunea pilorică, în dreptul antrului și al pilorului;
- regiunea fundică, în restul stomacului.

Glandele cardiale sunt glande tubulare sinuoase, simple sau uneori ramificate, mai ales spre bază, muco-secretante. La nivelul joncțiunii lor cu criptele gastrice, se găsește zona de regenerare (ritmul de regenerare este mai lent pentru epiteliul glandular comparativ cu cel pentru epiteliul criptal). Restul celulelor componente sunt muco-secretante, mai puțin înalte, cu nucleii bazali, paraleli cu MB, citoplasma fiind clară în colorațiile uzuale datorită mucusului care poate fi evidențiat prin colorații speciale. În ME se observă microvili la PA, joncțiuni intercelulare și numeroase granule de mucigen înconjurate de membrane, cu unele aspecte de fuziune între ele și cu membrana apicală în vederea eliminării. Aceste celule produc și lizozim. Pot apare și rare celule secretante de HCl.

Glandele pilorice sunt foarte asemănătoare celor cardiale, sunt tubulare de tip mucos, cu o serie de diferențe față de precedentele:

- criptele corespondente sunt mai adânci, ocupând o grosime mai mare din *lamina propria*;
- glandele sunt mai scurte dar mai sinuoase și frecvent ramificate la nivelul corpului glandelor, obliterând *lamina propria* prin abundența lor;

- ME evidențiază organele caracteristice celulelor secretante de glicoproteine, lizozim, cât și granule mai compacte cu pepsinogen;
- Frecvente celule intercalate aparținând DNES, de două tipuri: G (Producătoare de Gastrină) și D (producătoare de Somatostatin).

Glandele fundice sunt cele mai numeroase, cu o mare densitate, putând masca *lamina propria*. Aproximativ 3-7 glande se deschid într-o criptă. Sunt glande tubulare simple aproximativ drepte, cu o populație celulară heterogenă:

- **Zona de regenerare** prezintă câteva celule cubice, mai puțin diferențiate, mai bazofile, cu figuri mitotice, situate la joncțiunea cripte-glande;
- La gâtul glandei se găsesc celule tipic mucoase (**accesorii, mucoase cervicale**), similare celor din glandele cardiale și pilorice;
- Din regiunea cervicală și mai ales la nivelul corpului glandei, apar celule denumite **marginale, parietale, oxintice**, cu citoplasma net acidofilă în MO, fin granulară; nucleii sunt centrali, cromatina omogenă; denumirea provine de la faptul că nu ating lumenul prin PA care este depășit de celulele vecine iar corpul celular este mai destins, deprimă MB, creând senzația că s-ar găsi puțin în afara glandelor; forma lor este tronconică (triunghiulară sau trapezoidală pe secțiune); ME evidențiază canaliculi intracitoplasmatici și intercitoplasmatici (între două celule parietale); aceștia reprezintă invaginații ale citoplasmei, foarte sinuoase, adânci, ca niște labirinturi; pe fiecare versant al acestora apar microvili care se întrepătrund spre lumenul lor; la PA se găsesc câțiva microvili; restul citoplasmei este foarte bogat în mitocondrii (cu creste bogate în enzime respiratorii: dehidrogenaza, citocromoxidaza și anhidraza carbonică) ceea ce le conferă acidofilia; celelalte organele sunt mai puțin dezvoltate (RER, R, complex Golgi, REN); prin ME de înaltă rezoluție s-au observat de-a lungul canaliculilor, în masa citoplasmatică, structuri veziculare aplatizate sau compacte (microvili stocați), realizând un sistem tubulo-vezicular, bogat în Na^+ - K^+ -ATP-ază,

printre care se găsesc filamente de Actină cu rol în fuziunea acestui sistem cu membrana celulară și amplificarea numărului de microvili; canaliculii reprezintă modificări adaptative la funcția principală a acestor celule: geneza de **acid clorhidric**; celula captează acidul carbonic din plasmă sau lichidul interstițial, anhidraza carbonică îl disociază și H^+ este pompat în lumenul canaliculilor; prin pompe ionice, se preia NaCl din exterior, iar Cl⁻ va fi pompat separat în canaliculii intra- și intercitoplasmatici; cu ajutorul microelectrozilor s-a constatat că masa citoplasmatică are un pH izoton, deci cuplajul H^+ cu Cl⁻ are loc în esență extracelular, în canaliculii intra- și intercitoplasmatici sau chiar parțial în lumenul glandelor; din restul produșilor rezultați, celula reface bicarbonatul de Na și acesta determină alcalinizarea sângelui venos al stomacului după prânzuri. Măsurătorile demonstrează că celulele parietale gastrice prezintă cel mai ridicat consum de Oxigen din organism. Activitatea celulelor se află sub control vegetativ (parasimpaticul stimulează secreția de HCl) și hormonal (Histamina și Gastrina stimulează secreția celulară; VIP și GIP inhibă secreția). Printr-o proporție redusă de ARNr aceste celule produc și **factorul intrinsec Castle**, glicoproteină indispensabilă pentru absorbția vitaminei B12, prin formarea complexului vitamină B12-factor intrinsec, absorbit prin pinocitoză în ileon. În cazul deficitului în acest factor datorită unor afecțiuni autoimune îndreptate împotriva celulelor parietale, apare Anemia pernicioasă sau Gastrita atrofică.

- Progresiv, spre baza glandei, apar celule de tip **zimogenic**, sintetizante de proteine, denumite **celule principale**. Acestea sintetizează o proenzimă (**pepsinogen**) care este activată în mediu acid, devenind pepsina gastrică (enzimă proteolitică). Celulele sunt prismatic-înalte, cu nucleii rotunzi-ovalari, perpendiculari pe MB și citoplasma bazofilă, cu granule secretorii de tip zimogenic. ME evidențiază mici microvili la PA, granule electrono-dense cu proenzimă, un complex Golgi supranuclear evident, o abundență de RER, R, REN, mitocondrii, un labirint bazal redus și joncțiuni puternice spre

PB, pentru a împiedica pătrunderea HCl printre celule. Chiar dacă mici cantități de HCl străbat peretele glandei, bicarbonatul de sodiu rezultă în urma genezei HCl îl va neutraliza. Celulele zimogenice mai sintetizează o **lipază gastrică**, cu semnificație funcțională redusă, deoarece lipidele nu sunt emulsionate în stomac. Probabil tot aceste celule sintetizează și o enzimă care precipită cazeina din lapte, prin coagulare, făcând-o digerabilă pentru pepsină, denumită Rennină sau **Labferment**, cu importanță în primul an de viață.

Cel mai lung ciclu celular îl au celulele oxintice, apoi cele zimogenice; celulele accesorii prezintă un grad înalt de regenerare.

Printre celulele epitelului glandular, mai frecvent în a doua porțiune stomacului (spre pilor), cât și printre celulele epitelului de suprafață, apar celule endocrine, mai clare în colorațiile uzuale, ca și rare limfocite intraepiteliale.

Lamina propria este redusă datorită densității glandelor, bogat celularizată mai ales la suprafața Mm, cu frecvente mastocite ale mucoaselor; conține și elemente migrate, mai ales limfocite dar rareori realizează infiltrații limfoide; prezintă numeroase fibre reticulare, anse capilare și fascicule desprinse din Mm inserate pe MB epitelială care facilitează, prin contracție, eliminarea produșilor de secreție.

Musculara mucoasei are structura completă, cu două tunici, la care se poate ocazional adăuga și o a treia externă circulară.

Submucoasa este bine reprezentată, cu multiple fascicule de collagen întretăiate, cu mai puține celule migrate, cu mastocite, plasmocite, limfocite, fără a realiza infiltrații limfoide evidente.

Musculara este alcătuită exclusiv din musculatură netedă și stomacul este singura regiune din tubul digestiv care, la nivelul corpului gastric, prezintă trei tunici (se mai adaugă o tunică internă oblică dar care e absentă la nivelul mării curburi). Pătura longitudinală lipsește în unele arii ventrale și dorsale. Pătura circulară medie prezintă o îngroșare accentuată la nivelul pilorului, realizând un sfîcter morfologic evident. Plexul Auerbach este foarte bine reprezentat.

Din punct de vedere funcțional, stomacul realizează omogenizarea bolului alimentar, prin mișcări peristaltice intermitente, orientate spre pilor și prin mișcări de frământare; consistența devine semifluidă prin amestecul cu suc gastric, obținându-se în final chimul gastric.

Sucul gastric este un lichid clar, cu pH cuprins între 2-0,9, cu un conținut bogat în: apă, mucus, pepsină care hidrolizează proteinele în polipeptide, urează, catepsină, gelatinază, Labferment sau Rennină, lipază, electroliți: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , ioni bicarbonat (NaHCO_2), ioni fosfat (PO_4^{2-}), Factor intrinsec Castle, glucoză și uree.

Gastrina stimulează producerea sucului gastric, cât și motilitatea stomacului. **Histamina** stimulează producerea de suc gastric acid (motiv pentru care în boala ulceroasă se recomandă antihistaminice). Prostaglandinele E_1 , E_2 , VIP, GIP inhibă producerea de suc gastric.

Prin deschideri repetate, succesive, undele peristaltice trimit mici jeturi de chim gastric, prin sfincterul piloric spre duoden.

Structurile de apărare ale stomacului nu se remarcă printr-o dezvoltare a țesutului limfoid atașat mucoaselor, cum se găsește la nivel intestinal, dar prezintă următoarele mecanisme defensive:

- Aciditatea gastrică constituind o barieră chimică;
- Ritmul rapid de regenerare al epiteliului de suprafață;
- Joncțiunile strânse intercelulare împiedicând flora microbiană să traverseze epiteliul;
- IgAs sintetizată de plasmocitele din corion cu acțiune antiadezivă, împiedicând prin aceasta multiplicarea germenilor.

Cu toate aceste mecanisme de apărare, *Helicobacter pylori* reușește să se dezvolte, fiind asociat cu boala ulceroasă.

Plasmocitele din corion secretă IgA dimerică. Celulele epiteliale sintetizează componenta secretorie sub forma unei glicoproteine transmembranare care funcționează ca receptor pe suprafețele bazolaterale pentru a se cupla cu IgA dimerică. Complexul Ig A-componentă secretorie intră în celulă și este exocitat la nivelul suprafeței apicale. Parte din componenta secretorie este clivată

ulterior de componenta sa transmembranară și complexul este eliberat în lumen.

INTESTINUL SUBȚIRE

Intestinul subțire începe de la sfînterul piloric și se întinde până la valvula ileo-cecală. În scopul realizării digestiei și absorbției nutrimenților prezintă o mare suprafață de contact între mucoasă și lumen, realizată prin următoarele structuri, în ordine descrescândă a mărimii lor:

- **Valvulele conivente** sau **plicile semicirculare** sau **valvele Kerkring** reprezintă pliuri ale mucoasei și submucoasei, sub formă de spirale de-a lungul intestinului, extinzându-se cam de la $\frac{1}{2}$ jejunului până la $\frac{1}{2}$ ileonului, reușind să amplifice suprafața de 2-3 ori.
- **Vilozitățile intestinale** sunt expansiuni aplatizate (ca frunzele), coniforme sau cilindroide, realizate doar de mucoasă care cresc suprafața de contact de 10 ori.
- **Microvilii** sunt situați la nivelul PA al enterocitelor care tapetează vilozitățile intestinale și criptele intestinale; sunt numeroase (câteva mii/ celulă), determină aspectul caracteristic de platou striat sau **marginie în perie** în MO, crescând suprafața de contact de circa 20 ori.

Mucoasa intestinului subțire generează și **criptele intestinale** sau **glandele Lieberkühn**, sub forma unor înfundări în deget de mînușă, la baza și în alternanță cu vilozitățile intestinale (fiecare vilozitate e înconjurată de câteva până la 15-20 de glande). Glandele intestinale nu prezintă ducte, fiind glande tubulare simple drepte.

Epiteliul mucoasei intestinului subțire este secreto-absorțiv heterogen, fiind reprezentat de mai multe tipuri de celule:

- **Enterocitele** prezintă o polarizare evidentă: PA prezintă circa 3000 de microvili care conțin filamente de Actină inserate pe filamentele intermediare transversale, imediat sub PA, realizând cadrul terminal al celulei și fiind fixate prin α -actinină de zona de joncțiune intercelulară; alături de Actină se găsește și

Miozină, astfel încât microvilul devine o structură contractilă; foița internă a membranei plasmactice este ceva mai îngroșată iar cea externă este acoperită de un strat glicoproteic caracteristic denumit **glicocalix** intens PAS pozitiv; la nivelul membranei plasmactice a microvililor sunt prezente unele enzime (fosfataza alcalină, adenozintrifosfataza, dizaharidaze, aminopeptidaze); la PA și PB apar joncțiuni intercelulare; celulele sunt îngustate la PB formând niște spații piramidale intercelulare (**spații Grünhagen**); nucleii sunt situați în treimea bazală, perinuclear se găsesc REN, numeroase mitocondrii; supranuclear apare complexul Golgi, a cărui vacuole conțin lizozomi, cu hidrolaze acide și pirofosfatază; de-a lungul intestinului subțire, raportul enterocite/caliciforme variază astfel: progresiv, enterocitele se reduc numeric și crește progresiv densitatea caliciformelor, totuși cele mai numeroase rămân enterocitele. Celulele mature sunt dispuse în 1/3 superioară a glandelor intestinale, de unde migrează pe vârful vilozităților, unde suferă apoptoză, fiind eliminate cu fecalele (circa 20 g/zi); ciclul lor celular este de 2 zile în duoden, 3 zile în jejun și 4-5 zile în ileon.

- **Caliciformele** reprezintă glande mucoase unicelulare; sunt jonctionate între ele și cu enterocitele vecine; în MO, cu tehnici uzuale, 2/3 superioare apar practic goale datorită conținutului de mucoproteine sulfatate și acetilate; resturile sulfat și acetil determină o colorație intensă cu Albastru Alcian; în ME se observă că 2/3 apicale conțin granule de mucigen, cu tendința de fuzionare spre PA, înainte de exocitoză, zonă denumită **teacă**; nucleul și organele sunt situate bazal, în zona denumită **stem**; celulele sunt mucoase cu pol deschis, spre deosebire de cele gastrice, mucoase cu pol închis; după eliminarea mucinogenului acesta devine mucină, având o consistență vâscoasă; prezintă 1 maxim 2 cicluri secretorii într-un ciclu celular.
- **Celulele Paneth** se găsesc într-un număr mai redus, la baza glandelor intestinale, în grupe de 5-8, mai numeroase în duoden și diminuând spre porțiunea terminală a ileonului; sunt celule trapezoidale, zimogenice, cu citoplasma bazofilă; nucleii unici rotunzi, bazali; granule apicale evidente roșii-cărmizii care

conțin: protein-enzime, în principal neuraminidaza sau **lizozimul** care depolimerizează acidul neuraminic din pereții unor bacterii (efect bactericid), Zinc, proteine bogate în arginină care determină acidofilia; turnoverul este de circa 30 de zile.

- **Celulele de regenerare** sunt grupate spre baza glandelor intestinale, sunt mai mici (cubico-prismatice), mai puțin diferențiate, cu organite celulare mai puțin dezvoltate, predominând RL, ceea ce le conferă bazofilia; prezintă o mare capacitate de captare a TMT, ceea ce atestă intensă lor capacitate de replicare; ele se vor diferenția treptat, pe măsura ascensiunii de-a lungul glandelor spre celule mature, ciclul celular al acestora din urmă fiind relativ scurt, de câteva zile.
- **Celulele intermediare** reprezintă majoritatea celulelor din ½ inferioară a criptelor intestinale, având capacitate înaltă de replicare, suferă 1-2 diviziuni până ce devin angajate spre diferențierea spre unul din cele două tipuri de celule superficiale; dezvoltă microvili scurți, neregulați, cu filamente lungi extinse profund în citoplasma apicală și mici picături secretorii mucin-like care formează coloane în centrul citoplasmei supranucleare; prezintă numeroși desmozomi; celulele angajate spre caliciforme prezintă aglomerarea picăturilor secretorii sub membrana plasmatică apicală, fiind denumite **celule oligomucoase**; celulele angajate spre enterocite cresc în înălțime, devin polarizate, pierd picăturile secretorii supranucleare și încep să dezvolte mitocondrii, RER, R în citoplasma apicală iar microviliile devin mai numeroși.
- **Celulele M** („Microfold” - microfald) se găsesc în epiteliul de suprafață al ileonului deasupra plăcilor Peyer, prezintă o formă de dom, cu un nucleu central aplatizat; MB este discontinuă subdiacent acestor celule, permițând limfocitelor să migreze în concavitatea lor; celulele transferă macromoleculele către limfocitele localizate în cavitatea lor; limfocitele vor migra spre limfoganglioni și vor informa, prin capacitatea lor de recirculație și alte regiuni ale tractului digestiv, ca și alte organe.
- **Celule caveolate** sunt mai puțin dezvoltate la specia umană, prezintă microvili inegali, cu microvacuole, denumite caveole,

la baza lor, din microvilii mari desprinzându-se fragmente globulare, cu o cantitate redusă de citoplasmă, în lumenul intestinal; sunt dispuse printre enterocitele de la nivelul ileonului.

- **Celulele neuroendocrine**, componente ale DNES sunt dispersate printre celulele descrise, fiind evidente în colorații argente, cromafine sau ME.

Lamina propria este un țesut conjunctiv lax, bogat în fibre reticulare și celule migrate: limfocite, macrofage, plasmocite și mastocite ale mucoaselor. În *lamina propria* se găsește **masa de collagen**, cu o grosime de circa 5 μm, care are rol în reglarea absorbției intestinale, la care se adaugă **fibroblastele pericriptale**, replicative.

GALT este evident în special la nivelul ileonului, sub forma **plăcilor Peyer** (fiecare cu câte 10-200 de foliculi limfatici agregați). Infiltratele limfoide pot apare cu o densitate mai redusă de-a lungul întregului intestin. Aglomerarea foliculilor determină dispariția vilozităților, prin alipirea lor; foliculii întrerup și depășesc Mm, ajungând în submucoasă.

Vilozitățile intestinale sunt alcătuite din epiteliu de înveliș și *lamina propria*. Epiteliul este alcătuit din enterocite, caliciforme și celule endocrine, în număr redus. În zonele unde nu există infiltrații limfoide în *lamina propria*, vilozitățile intestinale prezintă o serie de caracteristici:

- Unul sau mai multe vase limfatice dispuse central (chilifere centrale);
- Arteriola care generează o bogată rețea capilară imediat sub epiteliu și ulterior va forma venule postcapilare și o venă centrală a vilozității;
- Mici fascicule desprinse din Mm inserate pe MB epitelială de la vârful vilozității (mușchiul Brücke).

Forma și densitatea vilozităților intestinale și a glandelor Lieberkühn suferă variații regionale:

- În duoden, vilozitățile sunt applatizate, cu aspect de frunze, cu forme variabile, cu înălțimea mai redusă decât a celor din

jejun, densitatea și adâncimea glandelor intestinale fiind medie.

- În jejun se găsesc cele mai înalte și frecvente vilozități, de formă cilindrică, glandele intestinale prezentând o densitate și adâncime maximă.
- În ileon, vilozitățile scad progresiv în înălțime și pot dispărea în zonele cu plăci Peyer, glandele fiind și ele mai rare decât în jejun și mai scurte.

Vilozitatea intestinală poate fi considerată drept unitatea morfo-funcțională de desăvârșire a digestiei și de absorbție.

Glanda intestinală este unitatea morfo-funcțională a regenerării și participă la mecanismele de apărare antibacteriană, prin secreția de lizozim.

Musculara mucoasei poate fi discontinuă în zonele în care infiltratele limfoide interesează și *lamina propria* și submucoasa (ileon) și la nivelul duodenului, datorită prezenței glandelor Brünner. Mușchiul Brücke transformă vilozitatea intestinală într-o structură mobilă și cu acțiune de pompă asupra vaselor limfatice și venoase din structura sa.

Submucoasa este un țesut conjunctiv lax de tip reticular; conține infiltrații limfoide mai ales în zona plăcilor Peyer. La nivelul duodenului, conține adenomerii glandelor Brünner (glande tubulo-acinoase ramificate muco-secretante), cu secreție de mucus alcalin, cu rolul de a alcaliniza aciditatea chimului gastric, creând un pH optim pentru acțiunea enzimelor pancreatice (8,1-9,3) și cu proprietatea de a produce EGF (Urogastron); acesta inhibă secreția gastrică acidă și stimulează diviziunea celulară. Ductele se deschid la baza criptelor gastrice iar adenomerii disociază Mm.

Musculara prezintă două pături concentrice (internă circulară și externă longitudinală). Pătura internă contribuie, în porțiuni sa distală, la realizarea sfincterului ileo-cecal.

Seroasa peritoneală reprezintă stratul extern. O porțiune din duoden este investită cu **adventice** în loc de seroasă.

Din punct de vedere **histofiziologic**, intestinul subțire realizează o funcție de propulsie datorită contracțiilor de tip peristaltic comandate de plexul mienteric Auerbach și modulate de unele celule neuroendocrine.

Absorbția reprezintă o altă funcție, fiind facilitată de suprafața mare de contact cu lumenul (aproximativ 200 m²) și deține un rol important în echilibrul hidro-electrolitic al organismului. Glandele intestinale realizează în principal o secreție activă înspre lumen de apă și electroliți, care participă la formarea sucului intestinal. Vilozițiile intestinale realizează în principal o reabsorbție a apei și a Na⁺, pe baza principiilor osmozei. **Reglarea absorbției** se realizează prin:

- **Mecanisme extracelulare:** compuși biologici activi care favorizează secreția, în principal la nivelul glandelor intestinale (VIP, serotonină, PP) sau favorizează absorbția (somatostatin, β-endorfină);
- **Mecanisme intracelulare:** transportul activ din enterocit cu ajutorul ATP-ului, ATP-azei și a ionilor de Ca²⁺.

Sub acțiunea enzimelor pancreatice (amilaza), glucidele sunt scindate în dizaharide, care vor fi hidrolizate de dizaharidazele marginii în perie a enterocitului, fiind transformate în monozaharide; acestea sunt absorbite, după o prealabilă fosforilare sau prin difuziune facilitată și ajung în circulația sanguină.

Proteinele sunt scindate de pepsină în stomac, ajungând la stadiul de polipeptide; acestea sunt scindate de tripsina pancreatică în polipeptide scurte și vor fi hidrolizate în aminoacizi de către aminopeptidazele marginii în perie; sunt absorbite și transportate activ ca atare în sânge sau sunt utilizate de enterocit, în scopul sintezei de lipoproteine structurale.

Lipidele, emulsionate de sărurile biliare sunt degradate de lipaza pancreatică (la care se adaugă, într-o măsură mult mai redusă cea salivară și cea gastrică) în acizi grași sau gliceride cu moleculă mică (monogliceride, glicerol). Acizii grași și eventual digliceridele sunt absorbite pasiv de enterocit prin PA; enterocitele resintetizează, în REN, trigliceridele; parte din aminoacizii preluați din lumen sunt folosiți de enterocit pentru sinteza de lipoproteine de structură care

rămân în celulele respective și de chilomicroni (în complexul Golgi), care vor fi exocitați în spațiul Grûnhagen, vor străbate apoi MB și vor fi preluați de vasele chilifere, în cea mai mare parte, sau vor trece direct în sânge. Acizii grași cu peste 12 atomi de Carbon ajung în limfă iar cei cu mai puțin de 12 atomi de Carbon vor trece direct în sânge, fără re-esterificare.

La producerea sucului intestinal participă:

- Transportul hidro-electrolitic;
- Mucusul produs de celulele caliciforme;
- Lizozimul secretat de celulele Paneth;
- Ig A secretorie;
- Componente celulare (celule descumate, neutrofile);
- Secreție pancreatică;
- Bilă.

INTESTINUL GROS

Intestinul gros se întinde de la sfîcterul ileo-cecal la sfîcterul anal.

Din punct de vedere histoarhitectonic prezintă aceleași patru tunici concentrice ca și intestinul subțire, diferența majoră fiind absența structurilor care creșteau suprafața de contact cu lumenul în scopul absorbției și digestiei intestinale, a căror rol este puternic diminuat în acest sector.

Particularitățile zonale sunt prezentate în cele ce urmează:

Apendicele ileo-cecal prezintă ca element caracteristic abundența de infiltrații limfoide, astfel încât foliculii limfatici ocupă aproape în întregime corionul și submucoasa. Mm este prezentă doar pe alocuri. Glandele intestinale se deschid direct în lumen, nu prezintă o densitate mare; uneori se află în plină masă de țesut limfoid; celulele Paneth apar cu totul ocazional. Funcția de propulsie este insuficientă, datorită faptului că musculara este subțire, creând condițiile stagnării unor materiale din intestin (sâmburi etc.), favorizând dezvoltarea florei microbiene, cu apariția **apendicitelor**.

Cecul prezintă o structură asemănătoare apendicelui, cu diferența că infiltratele limfoide nu sunt atât de evidente și de numeroase, iar celulele Paneth nu mai apar.

Colonul este caracterizat prin frecvența moderată a glandelor, cu lipsa celulelor Paneth și o mare abundență a celulelor caliciforme; la nivelul enterocitelor, deși se constată prezența microvililor în ME, aceștia sunt insuficient dezvoltati pentru a determina aspectul de margine în perie. Regenerarea are loc în aproximativ 6 zile (celulele de regenerare sunt situate în 1/3 bazale ale glandelor). Colonul conține frecvent infiltrate limfoide atât în *lamina propria*, cât și în submucoasă. Musculara prezintă o tunică externă concentrată în trei fascicule, denumite tenii (*teniae coli*). Fascicule din tenii pătrund la intervale neregulate în interior, datorită diferențelor de lungime, ceea ce creează contracția segmentară, cu apariția aspectului de *haustre* sau *sacculus* (aspect boselat dinspre exterior). Seroasa, mai ales la nivelul colonului transvers și a sigmoidului, se dedublează spre anterior realizând epiplonul și conține mult țesut adipos, formând ciucurii epiploici. Colonul ascendent și descendent prezintă adventice.

Rectul prezintă o mucoasă cu pliuri longitudinale (**pliuri Morgagni**), unite pentru a forma **valvele anale**. Regiunea dintre valvele adiacente formează **sinusurile anale**. Musculara prezintă o pătură internă subțire iar cea externă discontinuă, permițând venelor hemoroidale un contact cu submucoasa și mucoasa (creând premisele apariției **bolii hemoroidale**). Epiteliul de tip intestinal rectal va deveni cubic, în dreptul valvelor anale și apoi epiteliu scuamos nekeratinizat, de-a lungul canalului anal. Acesta se continuă, la nivelul orificiului anal, cu epiteliu stratificat pavimentos keratinizat (versantul cutanat), inițial fără și ulterior cu anexe ale pielii. La joncțiunea rect- canal anal, pătura internă circulară realizează sfincterul anal intern (compus din musculatură netedă, dccii involuntar). Spre orificiul anal se realizează sfincterul anal extern, voluntar, alcătuit din musculatura striată a perineului. La exterior, rectul este investit cu o adventice.

Din punct de vedere **funcțional**, intestinul gros continuă, prin peristaltism propulsia bolului fecal spre exterior. Funcția principală este de reabsorbție a majorității lichidului pătruns din intestinul subțire (cam 1000-15000 ml zilnic) conținând apă, Na^+ și gaze. Parțial se pot absorbi materiale solubile în apă, principiu pe care se bazează administrarea de medicamente sub formă de supozitoare și clisme medicamentoase.

Secreția de mucus este abundentă datorită multitudinii de celule caliciforme, având ca rol lubrefierea în vederea deplasării bolului fecal.

Funcția digestivă este redusă:

- Flora saprofită iodofilă poate degrada parțial celuloza.
- Flora de putrefacție degradează mucinele în exces, resturile celulare și proteinele exudate care au străbătut epiteliul.
- Bacteriile produc vitamina B12 (rol în hematopoieză) și vitamina K (rol în coagulare).
- Bacteriile moarte și resturile nedigerabile sunt eliminate în fecale.

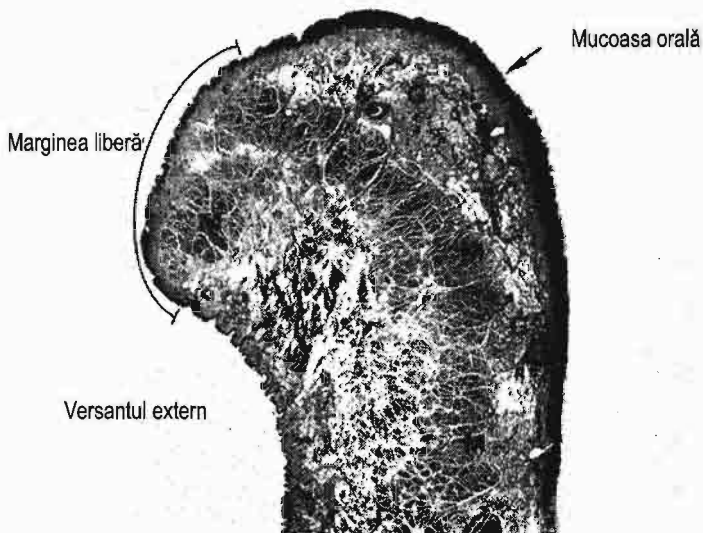


Fig. 4-1 Buza

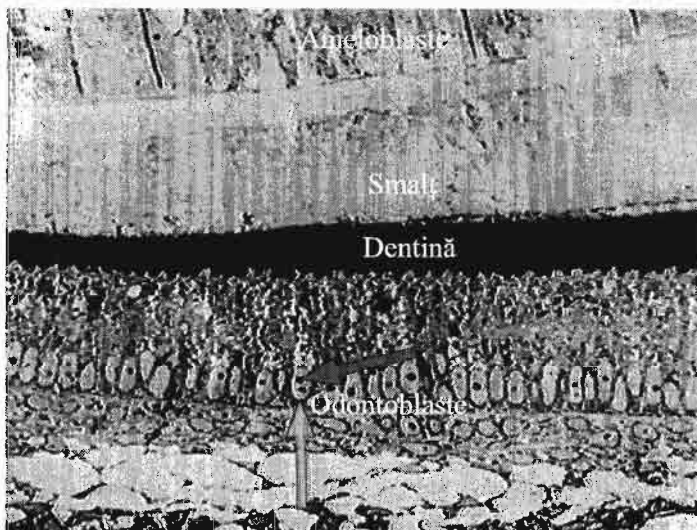


Fig. 4-2 Dinte (ME)

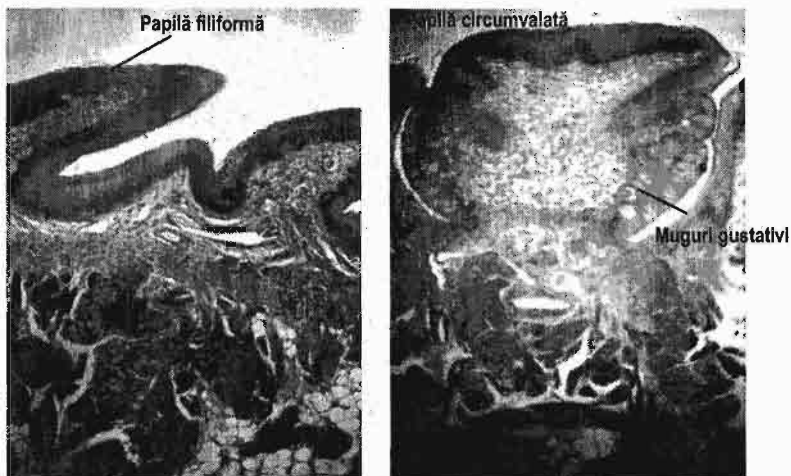


Fig. 4-3 Limba

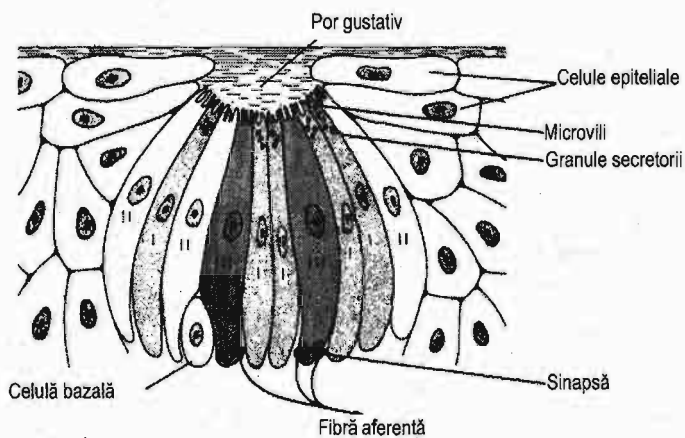
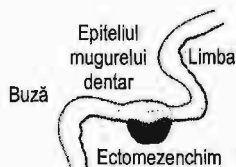
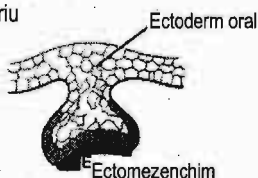


Fig. 4-4 Mugure gustativ

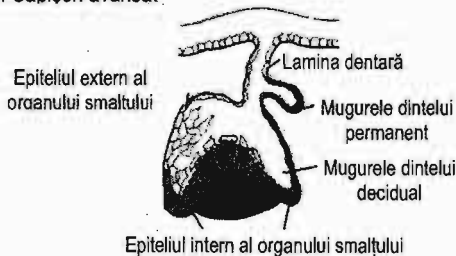
A. Mugure



B. Capișon timpuriu



C. Capișon avansat



D. Clopot

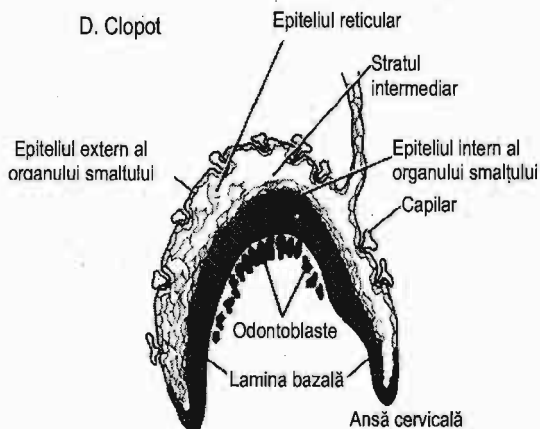


Fig. 4-5 Stadiile histogenezei dentare

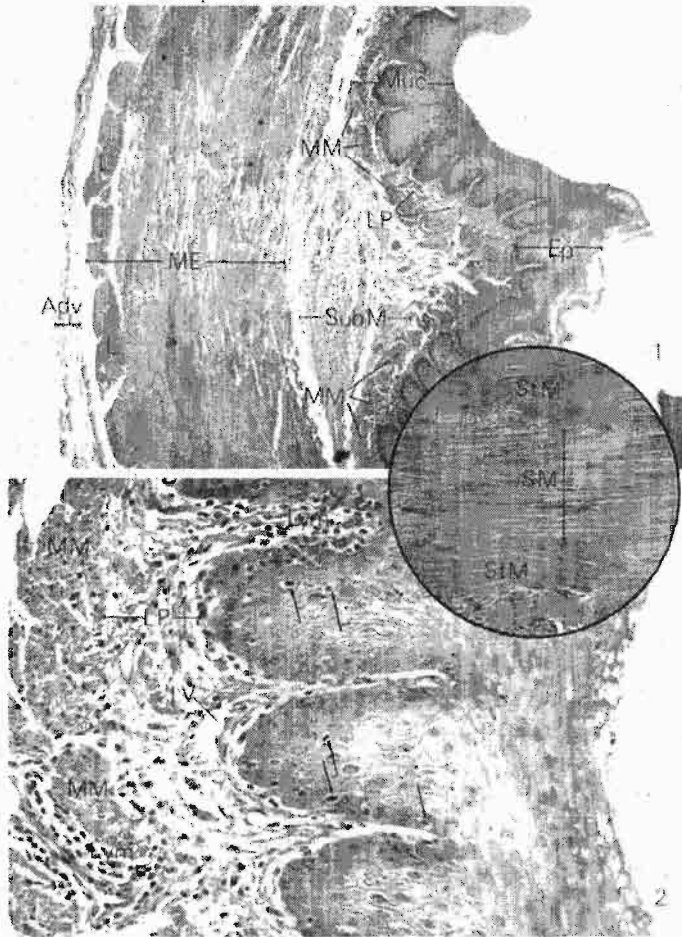


Fig. 4-6 Esofagul

Adv-Adventicea
Ep- Epiteliul de tapetare
Lym-Limfocite
Lp- Lamina propria
LV- vas limfatic
ME- Musculara externă

MM- Musculara mucoasei
Muc- Mucoasa
SM- musculatură netedă
StM- musculatură striată
SubM- Submucoasa

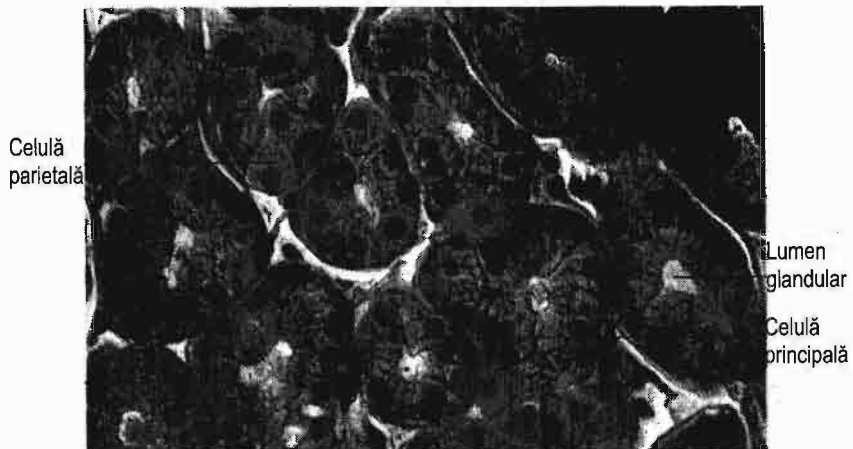


Fig. 4-7 Stomac-regiune fundică



Fig. 4-8 Stomac-regiune pilorică

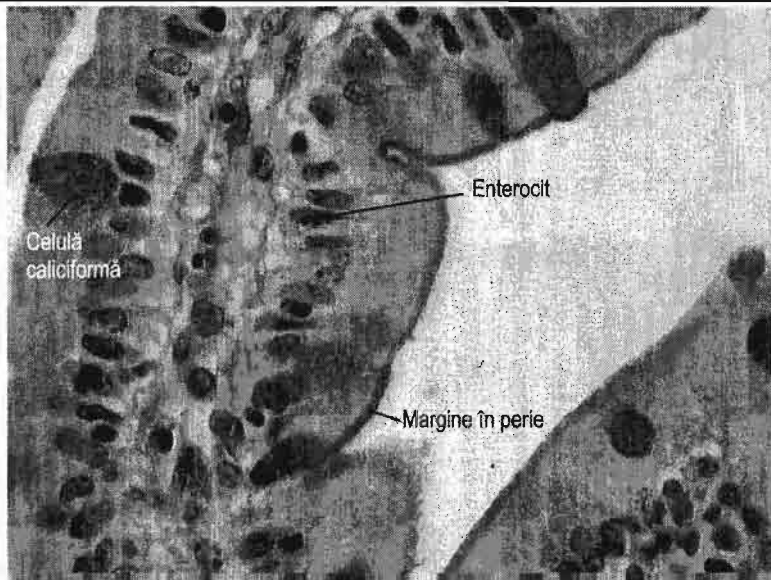


Fig. 4-9 Vilozitatea intestinală

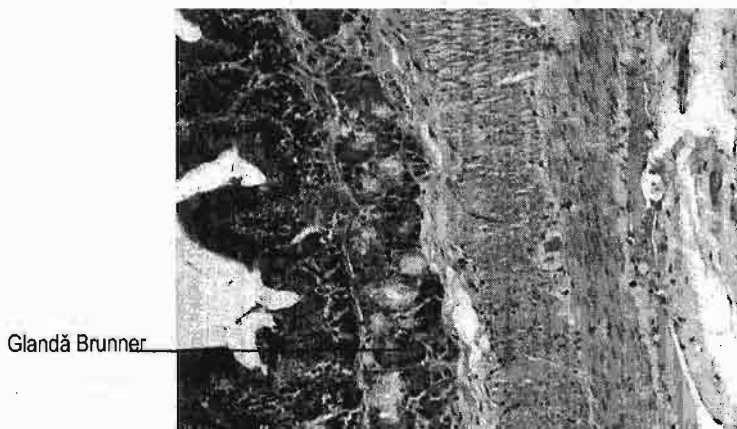


Fig. 4-10 Duoden

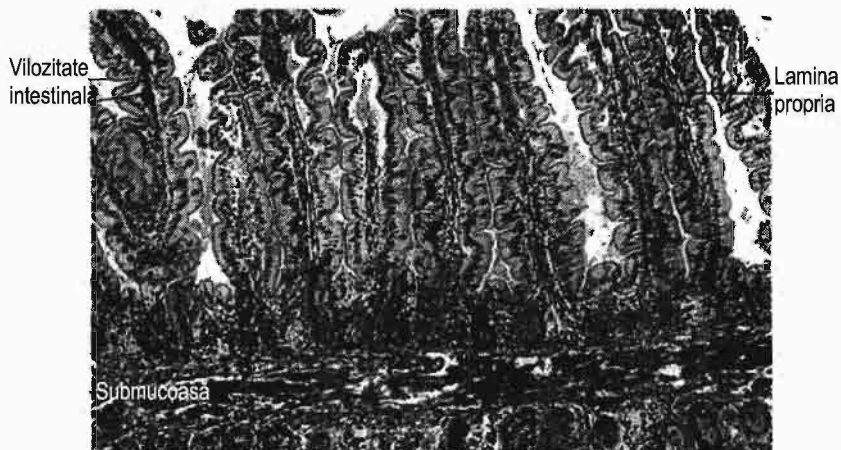


Fig. 4-11 Jejun

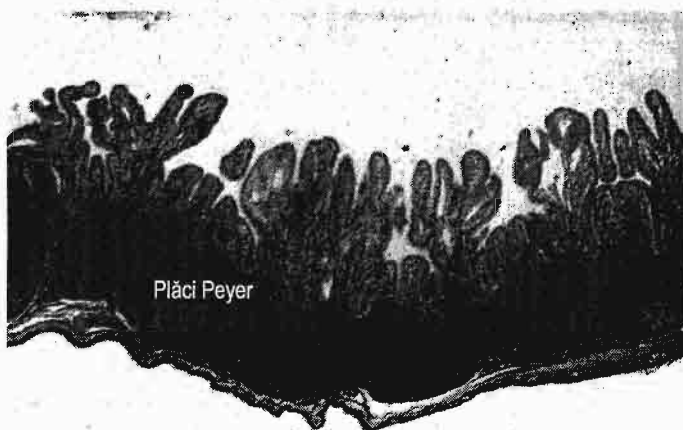


Fig. 4-12 Ileon

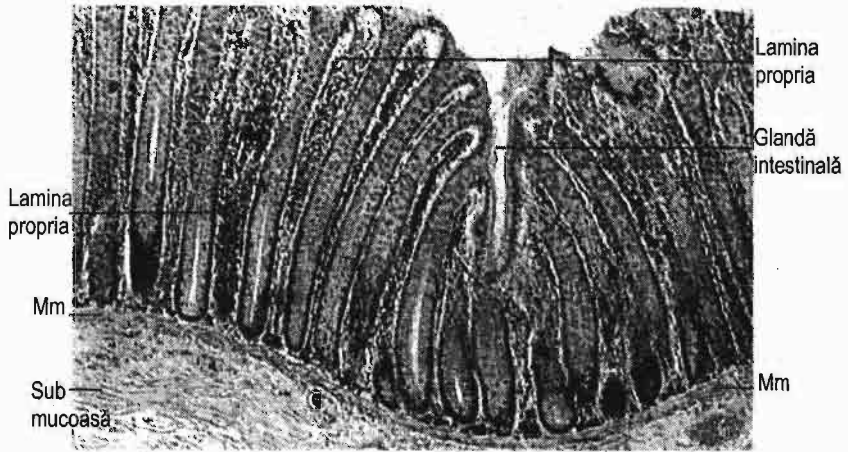


Fig. 4-13 Colon

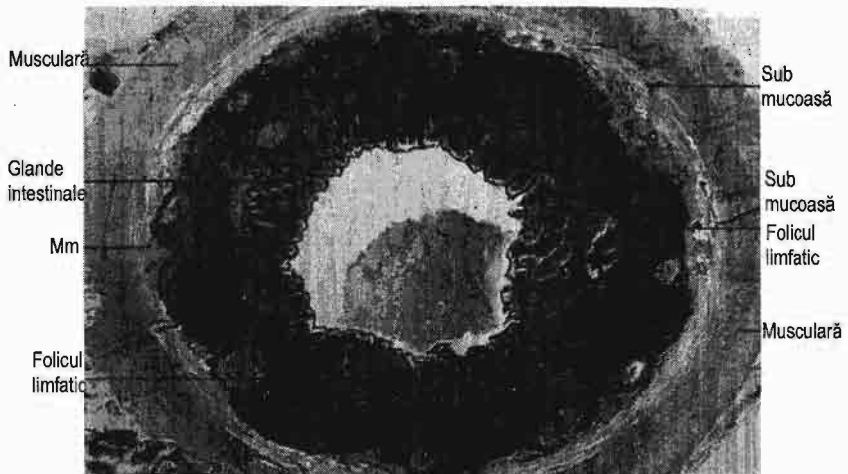


Fig. 4-14 Apendice

APARATUL DIGESTIV -

GLANDELE ANEXE ALE TUBULUI DIGESTIV

GLANDELE SALIVARE

Glandele salivare își au originea în epiteliul cavității orale, din care, prin proliferare, iau naștere cordoane celulare; acestea vor suferi procese de liză a celulelor interne, ceea ce va determina canalizarea lor.

Glandele salivare produc saliva, cu funcții digestive, de lubricare și imunologice. Se diferențiază două tipuri de glande salivare, având în vedere criteriul dimensional:

- Glandele salivare minore care sunt dispersate în cavitatea orală, mai ales la nivelul submucoasei acesteia;
- Trei perechi de glande salivare majore care sunt situate în exteriorul cavității orale și își transferă produsul de secreție către aceasta prin ducte lungi.

Unitatea secretorie de bază a glandelor salivare este desemnată drept **Salivon**, cuprinzând un acin cu ductele sale.

Glandele salivare conțin două tipuri de celule:

1. celule seroase:

- piramidale, cu bază largă și suprafață apicală cu microvili scurți, neregulați;
- caracteristici ale celulelor secretante de proteine;
- complexe joncționale: zonule occludentes, adherentes, desmozomi, gap, în 2/3 bazale, fiind responsabile de lumenul stelat acinar;
- formează mase sferice – acini sau alveole cu lumen central (fiind comparate cu strugurii, la care ciorchinele ar fi echivalentul sistemului de ducte);

2. celule mucoase:

- cubico-prismatice, cu nucleii ovalari aplatizați, situați la polul bazal al celulelor;
- caracteristici ale celulelor muco-secretante;
- organizate cel mai frecvent ca tubuli, cu traiecte cilindrice de celule secretorii care înconjură un lumen rotund (complexele joncționale se extind până la polul apical).

După tipurile de celule conținute, glandele salivare (majore și minore) pot fi:

- seroase: conțin doar acini seroși;
- mucoase: conțin doar acini mucoși;
- mixte, conținând ambele tipuri de celule, în proporții variabile.

Glanda submandibulară (submaxilară)

Glandele submandibulare sunt ovalare ca formă, fiind situate de fiecare parte a regiunii cervicale, sub mandibulă. Ductele lor principale se deschid la nivelul planșeului oral, de fiecare parte a frenului lingual.

În glanda submandibulară celulele mucoase formează tubuli, care au la capete celule seroase, ca semilune, celulele seroase fiind cele care predomină numeric. Un alt tip de celule sunt celulele mioepiteliale situate în MB a celulelor ductale și glandulare; cele care înconjură acinii seroși sunt puternic ramificate, fiind desemnate și drept celule în “coș de baschet”; cele asociate cu tubulii mucoși și cu ductele intercalare sunt fuziforme, paralele cu lungimea ductelor; prin contracția filamentelor lor citoplasmatică facilitează eliminarea produsului lor de secreție intraluminal.

Sistemul de ducte este complex ramificat, cu următoarele tipuri, pornind de la cele care au calibrul cel mai redus:

▪ **ducte intralobulare:**

- **ducte intercalare (Boll)** corespund câte unui acin, fiind tapetate de epiteliu simplu cubic; pot secreta ioni bicarbonat, prin activitatea anhidrazei carbonice; absorb ionii de clor;
- **ducte striate (Pflügger)**, determinate prin fuziunea mai multor ducte intercalare, fiind tapetate de epiteliu simplu prismatic, cu striatii bazale până la nivelul nucleului datorită

labirintului bazal, caracteristic pentru celulele transportoare de ioni: Na^+ , Cl^- (pomă Na^- absorbtivă), prin care reabsorb electroliții din secreția primară și elimină K^+ și ioni bicarbonat în secreție;

- **ducte interlobulare** din septurile conjunctive care separă lobulii, fiind tapetate de epiteliu simplu prismatic, bistratificat cubic, mai ales pseudostratificat, până la stratificat prismatic;
- **ductul principal** (Wharton) se varsă în cavitatea bucală, prezentând același tip de epiteliu ca și cel al mucoasei orale (stratificat pavimentos nekeratinizat).

Histoarhitetonia glandei submandibulare cuprinde următoarele elemente:

- **capsulă** conjunctivă, bogată în fibre de collagen, care trimite **septuri** divizând glandele în:
- **lobuli** care conțin:
 - **stromă conjunctivă laxă**, bogată în **țesut adipos**, crescând ca abundență odată cu vârsta;
 - **parenchimul** format din acini și ducte.
- vasele și nervii intră la nivelul **hilului** și se ramifică gradat, formând un plex nervos și vascular care înconjură componentele secretorii și ductale.

Glanda parotidă

Glandele parotide sunt situate retro- și antero-auricular, având un aspect aplatizat și fiind traversate de nervul facial care le divide într-o porțiune superficială și una profundă. Din punct de vedere al structurii histologice se aseamănă cu cea descrisă la glandele submandibulare, cu o serie de caracteristici, după cum urmează:

- reprezintă o glandă acinoasă ramificată;
- porțiunea secretorie conține exclusiv celule seroase; la om prezintă granule PAS pozitive cu polizaharide, reprezentând proteine cu activitate amilazică;
- capsula conține plasmocite, limfocite; plasmocitele produc Ig A care se cuplează cu componenta secretorie produsă de acinii seroși, ductele intercalare și striate; complexul IgA-pieșă secretorie este eliberat în salivă, este rezistent la digestia enzimatică și reprezintă un mecanism imunologic de apărare;

- ductele principale sunt lungi și se deschid la nivelul cavității orale, opus celui de-al doilea molar superior (ductul Stenon).

Patologie

Inflamația de natură virală a glandei parotide este una din bolile infecțioase ale copilăriei fiind denumită **Parotidita epidemică** sau oreion. Se asociază cu inflamația testiculară (orhită), care poate determina sterilitate, pancreatică (pancreatită) și a SNC (meningită asptică și encefalită).

Glanda sublinguală

Glandele sublinguale sunt localizate la nivelul planșeului oral, de fiecare parte a frenului lingual, ductele lor scurte deschizându-se în vecinătatea sau împreună cu ductul submandibulare ipsilaterale.

Caracteristicile sale histologice pot fi sistematizate astfel:

- glandă tubulo-acinoasă ramificată;
- formată din celule seroase și mucoase;
- nu conține acini formați exclusiv din celule seroase;
- celulele mucoase predomină;
- celulele seroase sunt situate doar în semilunele Giannuzzi;
- ductele intercalare și striate sunt mai scurte.

Saliva conține:

- Materiale organice:
 - Proteine: amilază, mucină, lizozim, lactoferină, AgHBO, EGF, IgA secretorie, IgG, IgM;
 - Glucoză;
 - Uree;
 - Acid uric;
 - Creatinină;
 - Colesterol;
 - AMPc;
- Materiale anorganice:
 - Sodiu;
 - Potasiu;
 - Tiocianat;
 - Calciu;
 - Fosfat;

- Clor;
- Fluor.

Histofiziologia glandelor salivare

Saliva este o soluție hipotonă, produsă în cantitate de aproximativ 1200 ml/ zi. Secreția parotidelor este 25%, a submaxilarelor 70% și a sublingualelor 5 % din totalul salivei.

Mirosul și gustul alimentelor, prin stimuli parasimpatici, determină o secreție salivară apoasă; stimularea simpatică determină o secreție vâscoasă, bogată în materiale organice.

Rolurile salivei sunt multiple:

- hidratare și lubricare, datorită apei și glicoproteinelor salivare;
- asistarea deglutiției;
- tamponarea alimentelor acide prin bicarbonatul conținut;
- solvirea substanțelor care stimulează mugurii gustativi;
- realizează o peliculă protectivă pentru dentiție;
- digestia hidrocarbonatelor realizată prin amilaza salivară, care le hidrolizează (α -amilaza clivează legăturile glicozidice 1-4), digestia continuând în stomac, înainte de acidifierea alimentelor care scade activitatea amilazică;
- prin Ig A secretorie participă la funcția de apărare imună;
- prin Lactoferina salivară (produsă de celulele acinare și de ductele intercalare) cuplează fierul care este un nutrient necesar creșterii bacteriene;
- prin Lizozimul salivar (produs de celulele acinare și de ductele intercalare) exercită un efect bactericid.

PANCREASUL

Pancreasul este o glandă dublă, cu o componentă exocrină, predominantă și una endocrină, dispusă sub forma unor insule dispersate în interiorul celei exocrine.

Componenta exocrină este constituită de o glandă seroasă care sintetizează, stochează și secretă în duoden enzimele esențiale ale digestiei.

Componenta endocrină este formată din multiple grupe de celule, denumite insulele Langerhans care sintetizează și secretă în sânge hormoni cu rolul de reglare a metabolismului glucidic, lipidic și proteic.

Pancreasul este o glandă elongată, descriindu-i-se trei segmente: cap, corp și coadă, cu următoarele caracteristici:

- **Capul:** porțiune dilatată care se găsește în curba în "C" a duodenului, fiind jonționată la acesta prin țesut conjunctiv;
- **Corpul** se găsește pe linia mediană a organismului;
- **Coada** se extinde către hilul splenic.

Ductele sale principale sunt:

- **Ductul pancreatic Wirsung;** se extinde prin lungimea glandei și se golește în duoden, la nivelul ampulei Vater, prin care ductul biliar comun provenind din ficat și vezicula biliară intră în duoden, la nivelul papilei duodenale majore, fiind prevăzute cu un sfincter, sfincterul Oddi;
- **Ductul accesoriu, Santorini,** reprezintă un vestigiu al faptului că pancreasul se formează din două primordii embrionale endodermice care evaginează din intestinul anterior.

Histoarhitectura generală este similară celei a Parotidei, pretând astfel la diagnosticul diferențial pe preparatele microscopice:

- **Capsulă** subțire de țesut conjunctiv lax, care trimite **septuri**, divizând **lobuli** slab delimitați;
- **Stromă** de țesut conjunctiv lax, cu o concentrare în jurul ductelor mari, vaselor și nervilor;
- **Parenchim** compus din acini seroși și sistemul de ducte corespunzătoare; suplimentar față de Parotidă se adaugă prezența insulelor Langerhans.

PANCREASUL EXOCRIN

Pancreasul exocrin reprezintă o glandă acinoasă seroasă, cu următoarele caracteristici:

- **Unitățile secretorii tubulo-acinare:** epiteliu simplu cu celule seroase, piramidale, suprafața apicală îngustă, suprafața bazală

largă, țesut periacinar minim (MB și fibre reticulare), rețea capilară bogată; lipsesc celulele mioepiteliale (origine endodermică diferită de cea ectodermică a Parotidei, constituind astfel și unul din criteriile diagnosticului diferențial);

- Celulele secretorii produc enzimele digestive, sub formă de proenzime care sunt ulterior activate la statusul de enzime active;
- Ductele intercalare pornesc din interiorul acinilor, apărând sub formă de celule ductale localizate în interiorul acinilor pe secțiunile histologice, fiind desemnate cu termenul de **celule centroacinare**, (pavimentoase, slab colorate cu eozină);
- Celulele acinare sunt: bazofile, stabilesc complexe joncționale la polul apical, lumenul fiind izolat; prezintă microvili apicali mici; subnuclear se observă: RER, RL, mitocondrii; supranuclear este dispus aparatul Golgi care concentrează și împachetează produsele secretorii, ca **granule acidofile zimogenice apicale**; granulele cresc numeric postprandial, fiind eliminate prin exocitoză; conținutul lor este bogat în proenzime:

- ♦ Proteolitice:

- **Tripsinogen;**
- **Chimotripsinogen;**
- **Pepsinogen;**
- **Procarboxipeptidază;**
- **Proaminopeptidază.**

Acțiunea proteolitică a **enterokinazei** din glicocalixul microvililor intestinali convertește tripsinogenul în **tripsină** iar acesta catalizează conversia altor enzime inactive și digestia unor proteine în chim. Tripsina clivează legăturile peptidice interne, acționând ca o endopeptidază proteolitică. Amino-peptidaza clivează aminoacizii de la capetele amino- și carboxipeptidaza de la capetele carboxil.

- ♦ Degradarea glucidelor (prin clivarea legăturilor glicozidice ale polimerilor de glucoză):
 - **Amilaza (α -amilaza).**
- ♦ Degradarea lipidelor (prin clivarea legăturilor ester ale trigliceridelor, cu formarea de acizi grași liberi):
 - **Triacilglicerol-lipaza;**

- **Fosfolipaza A2.**
- ◆ Degradarea acizilor nucleici (până la mononucleotide):
 - **Deoxiribonuclează;**
 - **Ribonuclează.**
- ◆ Digestia elastinei:
 - **Elastază.**

Sistemul de ducte este tapetat de o **capsulă conjunctivă**, crescând în grosime odată cu mărirea lumenului și în final conținând și **fibre musculare netede** dispuse circumferențial.

Ductele colectorare intralobulare (ductele intercalare) sunt tapetate de epiteliu simplu cubic; ductele striate lipsesc.

Ductele interlobulare sunt tapetate de epiteliu simplu cubico-prismatic, cu ocazionale celule caliciforme și celule enteroendocrine.

Ductul pancreatic principal Wirsung și accesoriu Santorini, situate de-a lungul axului mare, în care drenează ductele interlobulare, creează aspectul de schelet de hering.

Ductul coledoc ia naștere din capul pancreasului și se varsă la nivelul papilei duodenale.

Controlul secreției pancreatice se realizează prin:

- **Secretină** (conține 27 aminoacizi); stimulează celulele ductelor intercalare să producă un fluid abundent, cu un conținut enzimatic redus, bogat în bicarbonat, cu rolul de a neutraliza chimul gastric acid;
- **Colecistokinină- pancreozimină** (conține 37 aminoacizi); stimulează celulele acinare, determinând producerea unui fluid redus dar bogat în proenzime;
- Nervul vag; stimulii simpatici acționează pe vase iar cei parasimpatici stimulează celulele acinare și centroacinare.

PANCREASUL ENDOCRIN

Pancreasul endocrin este structurat ca micro-organe endocrine multihormonale, sub formă de grupe rotunde de celule în interiorul pancreasului exocrin, de 100-200 μm diametru, denumite **însulele**

Langerhans, numărul lor putând ajunge până la 1 milion și fiind mai abundente la nivelul cozii pancreasului.

Structura lor este tipică pentru glandele endocrine, cu dispoziție coordonală și următoarele caracteristici:

- celule poligonal-rotunde, palide, cordoanele fiind separate printr-o rețea de capilare fenestrate;
- joncțiuni gap intercelulare;
- inervația realizată de fibre nervoase vegetative simpatice și parasimpatice;
- **capsulă** fină de fibre reticulare care delimitează fiecare insulă;
- imunocitochimia evidențiază că fiecare celulă secretă un singur tip de hormon, deosebindu-se:
 - **celule A (α)**, cu următoarele caracteristici:
 - reprezintă aproximativ 20% din populația celulară a insulei respective;
 - localizare periferică;
 - conținut în granule rotunde, regulate, cu miez dens, înconjurate de un halou clar, cu membrană limitantă;
 - produc Glucagon care determină:
 - stimularea eliberării energetice din glicogen, cu creșterea nivelului glucozei sanguine (hipergliceminat);
 - glicogenoliză (din L);
 - lipoliză;
 - **celule B (β)**, cu următoarele caracteristici:
 - aproximativ 70% din populația celulară a insulei respective;
 - localizare centrală;
 - conținut de granule neregulate, cu miez din cristale neregulate de Insulină complexate cu zinc;
 - pompe aminoacidice polimerizează **Preproinsulina** în PR;
 - proteoliza limitată în RER a Preproinsulinei o transformă în **Proinsulină**;

- secreția continuă în aparatul Golgi unde are loc conversia Proinsulinei în **Insulină** și stocarea sa în granule;
- exocitoza granulelor facilitată de rețeaua de microfilamente submembranare, cu reciclarea membranei;
- Insulina are rol în reglarea nivelului glucozei sanguine, cu stocarea energiei și promovarea scăderii nivelului glucozei sanguine (hipoglicemiant);
- înervate de terminații colinergice;
- **celule D (δ)**, cu următoarele caracteristici:
 - reprezintă mai puțin de 5% din populația celulară a insulei respective;
 - prezintă o poziție variabilă în cadrul insulei;
 - conțin granule mai mici;
 - produc **Somatostatin** care inhibă eliberarea altor hormoni din insulă, prin acțiune paracrină;
- **celule G**, cu următoarele caracteristici:
 - rare, dispersate;
 - conțin granule mici;
 - produc **Gastrina** care stimulează secreția gastrică acidă;
- **celule F**, cu următoarele caracteristici:
 - rare, cu localizare variabilă;
 - conțin granule mici;
 - secretă **Polipeptidul pancreatic (PP)** care inhibă eliberarea secreției exocrine pancreatice.

Patologie

Diabetul zaharat se datorează unei activități inadecvate a Insulinei, constituindu-se o maladie multi-sistemică care afectează metabolismul glucidic, lipidic și proteic.

Diabetul zaharat tip I (insulino-dependent sau juvenil) prezintă uzual un debut precoce, la vârsta copilăriei sau a adolescenței. Constituie o tulburare autoimună determinată de distrugerea insulelor pancreatice, manifestându-se prin hiperglicemie

și alte complicații metabolice secundare. Examinarea pancreasului arată pierderea insulelor, cu prezența infiltratelor limfocitare probabil responsabile de distrugerea acestora. Se consideră că ar putea reprezenta un răspuns imun anormal la unele infecții virale.

Diabetul zaharat tip II (non-insulino-dependent) este mai frecvent decât tipul juvenil, se instalează la maturitate și se datorează rezistenței periferice la Insulină.

În cazul unor pancreatite cronice sau fibroză chistică, se constată asocierea leziunilor pancreasului endocrin, cu dezvoltarea Diabetului zaharat.

FICATUL

Histogeneză

Ficatul ia naștere ca o evaginare endodermică din peretele intestinului anterior (respectiv din situsul care va deveni ulterior duodenul), realizându-se diverticolul hepatic; în cadrul acestuia se formează hepatocitele care se dispun coordonal, constituind parenchimul hepatic. Pedicolul diverticolului realizează ductul biliar comun; ca o excrescență a ductului biliar comun, se realizează diverticolul cistic, în care își au originea colecistul și ductul cistic.

Histoarhitectonie

Ficatul este înconjurat de o capsulă de țesut conjunctiv fibros denumită capsula Glisson, cu grosime de 70-100 μm și în mare parte de o seroasă- peritoneul visceral. Capsula e îngroșată la nivelul hilului, situat pe fața inferioară, **porta hepatis**, zonă pe unde penetrează organul vena portă, artera hepatică și părăsesc ficatul canalul hepatic sau biliar drept și stâng și venele hepatice care se îndreaptă spre vena cavă inferioară. Țesutul conjunctiv al capsulei pătrunde în interiorul ficatului ca septuri care îl divid în 4 lobi evidenți macroscopic (stâng, drept, cadran și caudat). Ramificațiile vaselor și ductelor din hil sunt înconjurate de țesut conjunctiv, în prelungirea capsulei hepatice, delimitând o serie de lobuli vizibili microscopic, până la originea sau terminarea lor în spațiile porto-biliare dintre lobulii hepatici clasici.

De-a lungul timpului s-au conturat trei modalități de a descrie **structura lobulară** a ficatului:

1. Lobulul clasic:

- descrierea sa se bazează pe modalitatea de distribuție a ramificațiilor venei porte și a arterei hepatice și a traseului sângelui pentru a perfuza celulele hepatice- hepatocitele (hepar- ficat, Kytos- celulă);
- reprezintă un bloc hexagonal de țesut conținând stive de plăci anastomozate de hepatocite, cu grosime de 1-2 celule (mai groase la copiii < 6 ani)- **cordoanele Remack**, separate printr-un sistem de sinusoides care perfuzează celulele cu sânge amestecat (65% de origine portală și 35% cu origine în artera hepatică);
- măsoară aproximativ 2/ 0,7 mm;
- central se găsește o venulă relativ largă- **venula termină hepatică** sau **vena centrală** sau **vena centrolobulară**, în care se varsă sinusoides;
- plăcile de celule radiază, ca și sinusoides, dinspre vena centrală spre periferia lobulului;
- periferic se găsesc 1-2 **plăci circulare limitante** care învelesc lobulul;
- între stroma conjunctivă și cele mai externe hepatocite ale lobulului se delimitează un spațiu redus denumit **spațiul Mall**, considerat drept unul dintre locurile de origine ale limfei hepatice;
- la porc, cămilă, urs și raton, lobulul clasic este delimitat prin septuri relativ groase, pe când la om, în mod normal, țesutul conjunctiv interlobular este redus, astfel încât delimitarea lobulului clasic necesită trasarea unor linii imaginare între ariile portale;
- în unghiurile hexagonului se găsesc **ariile portale** sau **canalele portale** sau **spațiile porto-biliare** sau **spațiile Kiernan**, ocupate de țesut conjunctiv stromal lax; acestea sunt prezente în 3-6 unghiuri ale lobulului clasic și conțin

triadele portale alcătuite din următoarele elemente, incidențele secționale putând fi și multiple:

- o **venulă, ram al venei porte**, cu diametru de 280 μm ; este cea mai mare structură din acest spațiu și conține sânge din venele mezenterice superioare și inferioare, ca rezultat al absorbției intestinale și al secreției enzimatice pancreatice;
- o **arteriolă, ram din artera hepatică** care aduce sânge din trunchiul celiac al aortei abdominale;
- un **canalicul biliar interlobular**, parte din sistemul ductelor biliare, cu diametrul de 30- 200 μm , fiind tapetat de un epiteliu simplu cubico-prismatic; colectează bila prin intermediul canaliculilor biliari intralobulari și ai canalelor Hering de la celulele parenchimale și o trimite mai departe în sistemul de ducte hepatice;
- inconstant, unul sau mai multe **vase limfatice** transportând limfa care va ajunge în final în circulația sanguină;
- **terminații nervoase motorii și senzoriale vegetative** care determină reglarea pe termen scurt a metabolismului și inducția enzimatică pe termen lung;
- **capilarele** din spațiile portale mai mari întorc sângele venelor interlobulare, înainte ca acestea să se golească în sinusoides, realizând un **plex peribiliar sau periductal**.

Reconstrucția realizată prin secțiuni seriate a arătat că unitățile vecine sunt adesea continui la bază, lobulii fiind compuși, ceea ce a determinat încercări de a descrie alte tipuri de organizări.

2. Lobulul portal a fost descris luând în considerație funcția exocrină hepatică- secreția de bilă. Axa morfologică a lobulului portal este ductul biliar interlobular al triadei porto-biliare. Marginile sunt linii imaginare desenate între trei vene centrale, cele mai apropiate de triada portală respectivă. Acest teritoriu definește un bloc triunghiular de țesut care include porțiuni din trei lobuli clasici a căror secreție biliară e drenată spre ductul biliar axial, pe când vascularizația radiază de la vasele axiale. Acest concept permite

descrierea parenchimului hepatic în termeni utilizați pentru alte glande exocrine.

3. Acinul hepatic descris din anii 50', de Rappaport, oferă cea mai bună corelație între perfuzia sanguină, activitatea metabolică și patologia biliară. Acinul este descris ca având o formă romboidală/ de diamant/ ovoidală și reprezintă cea mai mică unitate funcțională a parenchimului hepatic. Axa scurtă este o linie desenată între două vene centrale, cele mai apropiate (mai corect denumite în acest caz venule hepatice terminale). Acest concept permite descrierea funcției secretorii exocrine a ficatului în termeni similari cu cei ai lobulului portal dar în plus permite descrierea și interpretarea aspectelor de degenerare, regenerare și a efectelor toxice specifice și hipoxice în parenchimul hepatic, corelate cu gradul și calitatea perfuziei vasculare a celulei hepatice.

Astfel, încă de acum 80 de ani, diferențele din MO atribuite gradului de activitate metabolică, au fost observabile în cele trei zone eliptice care înconjură axa scurtă:

- **Zona 1** este cea mai apropiată de axă și reprezintă zona de funcție permanentă;
- **Zona 3** este cea mai îndepărtată de axă și cea mai apropiată de vena hepatică terminală, reprezentând zona de repaus permanent;
- **Zona 2** se găsește între primele două zone descrise, fiind zona cu funcție variabilă.

Celulele zonei 1 sunt primele care primesc nutrimente, oxigen, dar și substanțe toxice și, în consecință, sunt primele care suferă modificări consecutive **ocluziei biliare (staza biliară)**.

Celulele zonei 3 sunt expuse la sânge sărac în oxigen, metaboliți astfel încât în bolile însoțite de hipoxie apare **necroza centrolobulară** (dacă se păstrează denumirea după lobulația clasică).

Celulele zonei 1 sunt ultimele care mor dacă circulația este împiedicată și primele care se regenerează. De la o zonă la alta se constată diferențe ultrastructurale și ale activității enzimatică:

- Zona 1 prezintă celule în care predomină enzimele implicate în metabolismul oxidativ și în gluconeogeneză, REN este

redus, mitocondriile sunt rare dar de două ori mai mari comparativ cu cele din zona 3;

- Zona 3 prezintă enzime implicate în glicoliză, în metabolismul lipidic, în metabolismul unor medicamente, REN fiind abundent;
- Zona 2 prezintă un set mixt de enzime.

În prezent se consideră că toate hepatocitele prezintă aceeași potențialitate dar exprimă diferențe ultrastructurale și funcționale depinzând de nivelul oxigenului sanguin și de concentrația diverșilor metaboliți din zona respectivă.

Administrarea Fenobarbitalului induce o hipertrofie a REN, inițial conținută în zona 3; dacă administrarea continuă 10 zile, hipertrofia REN și creșterea cantității de enzime necesare metabolizării drogului apare inițial în celulele zonei 2 și în final și în zona 1.

La rozătoare, s-au constatat modificări tranzitorii corelate cu ingestia de alimente. După un prânz copios, **glicogenul** este depozitat mai întâi în celulele zonei 1 care sunt bogate în enzime ale gluconeogenezei și implicate în sinteza glicogenului. Pe măsură ce asimilarea progresează, depozitele de glicogen se răspândesc în zonele 2 și 3, până ce toate celulele, cu excepția celor imediat adiacente venei centrale sunt încărcate. Între mese, glucoza e eliberată în sânge, începând cu zona 3 și progresând spre zona 1. Aceste modificări sunt mai greu de evidențiat la specia umană.

Glicogenul apare în hepatocite sub formă de arii neregulate, necolorate de citoplasmă, fără organite, în colorația uzuală. În colorația PAS, se observă ca zone roșii. În ME apar ca particole electrono-dense, până la 0,1 μm diametru (particule α) și agregate de subunități mai mici, cu diametru de 20-30 nm (particule β). Glicogenul reprezintă forma de stocaj a hidrocarbonatelor care poate fi utilizată pentru a asigura concentrația normală de glucoză din sânge.

Hepatocitele conțin cantități variabile de picături **lipidice** electrono-dense, fără membrană. În ficatul normal sunt puține picături lipidice dar cresc după consumul de alcool/ alte substanțe hepatotoxice, determinând apariția **steatozei microvacuolare**.

Acumularea de lipide începe uzual în zona 3, unde numeroase picături mici vor suferi un proces de coalescență și, în diverse situații de hepatotoxicitate, celulele devin destinse de o incluzie mare lipidică (**steatoză macrovacuolară**).

La animalele de laborator se poate reproduce degenerarea toxică la administrarea de tetraclorură de carbon care se manifestă ca o necroză centrală de aproximativ 1/3-1/2 din fiecare lobul, în care doar parenchimul este distrus. Sinusoidele rămân intacte, astfel încât circulația sanguină în lobul este menținută. Celulele centrale distruse suferă un proces de autoliză. Celulele restante proliferază rapid și restaurează arhitectura lobulului în 5-6 zile. Dacă readministrarea are loc înainte de regenerare, apare o fibroză extinsă comparabilă cu cea din **ciroza hepatică**.

Din punct de vedere morfologic, fiecare lobul prezintă următoarele componente:

- **Parenchim:** cordoane radiare de hepatocite;
- **Stromă:** rețea de fibre reticulare (necesită colorație argentică pentru evidențiere) între hepatocite și sinusoide.

Din punct de vedere funcțional, fiecare lobul prezintă:

- Porțiuni hepatocitară;
- Porțiuni vasculară;
- Porțiuni biliară.

Hepatocitele reprezintă 80% din populația celulară a ficatului, având următoarele caracteristici:

- timp de viață de aproximativ 100 de zile până la maxim 5 luni;
- capacitate de regenerare ridicată, invers proporțională cu dimensiunile corporale;
- indice mitotic de 0,4%; numărul de mitoze este mai mare când piesele sunt recoltate noaptea (metabolismul scade, energia fiind utilizată pentru mitoze);
- diametrul de 20-30 μm ;
- nuclei mari, sferici, centrali; 25% din hepatocite sunt binucleate; 40-60% din nuclei sunt poliploizi, majoritatea fiind tetraploizi (4n ADN); heterocromatina este dispusă sub

formă de grămezi dispersate în nucleoplasmă și ca o bandă distinctă sub membrana nucleară; doi sau mai mulți nucleoli evidenți;

- citoplasma este în general acidofilă, conținând:
 - **corpi bazofili (ergastoplasmă)**; ME relevă compoziția acestora: agregate de **cisterne de RER**, R de pe suprafața lor determinând bazofilia; cisternele de RER sunt mai dispersate decât în celulele acinare pancreatice; corpii bazofili sunt implicați în sinteza de proteine citoplasmice și plasmatic (albumina, protrombina, fibrinogenul), care sunt transportate ulterior în aparatul Golgi;
 - **mitocondrii** numeroase (800-1000/celulă), elongate, cu creste lamelare sau tubulare; pot fi evidențiate în colorații vitale și histochimie enzimatică;
 - **glicogen** în depozite mari (evidente în colorația PAS);
 - **lipide** în picături de mărimi variate (necesită fixare adecvată și colorație Sudan); în preparatele uzuale apar spații neregulate și rotunde care reprezintă glicogenul solvit și lipidele; spațiile ocupate de lipide cresc după administrarea de substanțe hepatotoxice (inclusiv etanol);
 - 200-300 de **peroxizomi**/celulă, sub formă de corpi sferici, delimitați de membrane, dispersați în citoplasmă, relativ mari, cu diametru de 0,2-1 μm , fiind implicați în degradarea H_2O_2 produsă în cadrul unor activități metabolice citoplasmice și în cadrul funcțiilor oxidative – gluconeogeneză, metabolismul purinelor, metabolismul alcoolului, metabolismul lipidic; necesită un echipament enzimatic bogat: catalaze, D-aminoacid-oxidaza, alcool-dehidrogenaza - degradează cam $\frac{1}{2}$ din etanolul ingerat la acetaldehidă; la rozătoare prezintă nucleoide cristaline excentrice (uricază) într-o matrice fin granulară;
 - **REN** variază cu activitatea metabolică, putând fi extensiv; este reprezentat de o rețea de tubuli ramificați,

anastomozați, cu situsuri de continuitate cu RER, evidențiabilă în ME; conține enzime pentru degradarea și conjugarea toxinelor, a drogurilor (Fenobarbital, Etanol, Steroide anabolizante, Progesteron, Chimioterapice) pentru sinteza colesterolului, a porțiunii lipidice a lipoproteinelor; poate deveni organitul predominant prin sinteza de noi membrane REN și enzime asociate (hipertrofia REN), bogat într-o familie enzimatică- **citocromi P₄₅₀**, implicați în sinteza prostaglandinelor și a altor agenți biologici activi; stimularea REN de către un drog crește abilitatea de a detoxifia alte droguri, anumite carcinogene și unele pesticide dar, pe de altă parte, metabolismul REN generează unele componente toxice care sunt dăunătoare hepatocitului, cum ar fi tetraclorura de carbon și 3, 4-benzpirenul;

- **aparat Golgi**, este reprezentat, în TEM, de complexe elaborate de câte 50 de unități, evidențiabile în colorații cu metale grele (colorația Golgi), pe secțiuni groase; fiecare unitate prezintă 3-9 cisterne stivuite, ușor dilatate la capete, cu numeroase vezicule mari și mici, lizozomi asociați, ca ramificații ale complexului Golgi, sub formă de corpi denși delimitați de o membrană, cu diametre de 0,2- 0,5 μm , exprimând o reacție pozitivă pentru hidrolaze acide; conțin granule de pigment de lipofuscină, organite citoplasmatică parțial digerate, figuri mielinice, complexe de feritină depozitate și acumulate în **bolile de depozit**; cresc numeric în procese patologice: staza biliară obstructivă din **hepatita virală**, **anemie**; sunt concentrate lângă canaliculul biliar și asociate cu secreția exocrină de bilă; cisternele Golgi și veziculele de lângă suprafața sinusoidelor conțin granule electronodense, cu diametre de 25-80 nm, considerate VLDL și alți precursori ai LP, ulterior eliberați în circulație ca parte a secreției endocrine; granule similare se observă în porțiunea

dilatată a REN și ocazional în capetele dilatate ale cisternelor RER, unde sunt sintetizate; LP sunt sintetizate în REN (componenta lipidică) și în RER (componenta proteică), sunt transferate aparatului Golgi unde veziculele secretorii cu LP electronodense emană prin înmugurire și sunt eliberate în plasmă la polul care privește spre spațiul perisinusoidal;

- **citoscheletul** e compus dintr-un strat subplasmalemal de citokeratină și actină, mai gros sub domeniul canalicular, unde facilitează menținerea formei canaliculului biliar; mănunchiuri de filamente intermediare se extind dinspre periferie convergând spre centrozom și spre complexul de pori nucleari, pentru a realiza o rețea rezilientă;
- formă hexagonală cu:
 - 2 suprafețe bazale - **domenii sinusoidale**- care privesc spre spațiul perisinusoidal; sunt plane și prezintă receptori pentru sialoglicoproteine și manoză-6-fosfat (substanțe preluate prin endocitoză mediată de receptori);
 - 2 suprafețe laterale - **domenii laterale** - care privesc spre celulele vecine și spre canaliculul biliar intralobular, cu suprafața plană; ambele tipuri de domenii conțin adenilatciclaza și $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-aze}$;
 - 2 suprafețe apicale care privesc spre celulele vecine și spre canaliculele biliare intralobulare- **domenii apicale** sau **canaliculare biliare**, cu microvili dispersați, enzime (aminopeptidaze, fosfataze) și trei glicoproteine.

Canaliculii biliari intralobulari sunt canale mici, cu diametre de 0,5-1,5 μm , formate prin depresiuni în celulele vecine, prin specializări ale acestora- microvili mici, neregulați; jgheaburile respective sunt închise prin complexe joncționale: zonule adherentes, gap, desmozomi; acestea împiedică pătrunderea bilei în spațiile intercelulare; în rest, spațiile dintre hepatocite sunt de circa 15 nm; canaliculii realizează o rețea care se varsă la periferia lobulului clasic/la nivelul axei acinului hepatic, în mici ducte biliare. Acestea

sunt denumite **canale Hering/ ductuli terminali/colangiole**, având un diametru de 1,5 μm , fiind tapetate de un epiteliu simplu cubic, cu o MB continuă. La rândul lor, canalele Hering se varsă în **canaliculii biliari din triadele portale (interlobulari)**. **Canaliculii biliari interlobulari** prezintă un diametru mediu de 15-40 μm , fiind tapetați de epiteliu simplu cubico-prismatic, gradual mai înalt spre hilul hepatic, fiind prevăzut cu microvili la PA și o capsulă conjunctivă cu numeroase fibre elastice și fibre musculare netede; ATP-aza și fosfataza alcalină pot fi identificate la nivelul epiteliului de tapetare, ceea ce sugerează ca secreția bilei în acest spațiu este un proces activ; la acestea se adaugă și îngroșarea stratului cortical de filamente de citoschelet; scurgerea bilei este centrifugă (opusă scurgerii sângelui).

Bila este produsă într-o cantitate de circa 1 l/ zi, conținând:

- apă, ca solvent al altor componente;
- fosfolipide (lecitină) și colesterol, ca substrat metabolic, precursori ai componentelor membranare, ai steroizilor; reabsorbite intestinal și reciclate;
- **săruri biliare (acizi biliari)**; circa 90% din sărurile biliare sunt reabsorbite din intestin, aduse la nivel hepatic, prin intermediul circulației portale, reabsorbite și re-secrete de hepatocite; hepatocitele sintetizează și noi săruri pentru a le înlocui pe cele pierdute; acizii biliari sunt de două tipuri: acizi biliari **primari**- secretați de ficat: colic, chenodeoxicolic și **secundari**- convertiți de flora intestinală: acid deoxicolic și litocolic; servesc drept agenți de emulsifiere care facilitează digestia și absorbția lipidelor de la nivel intestinal și menținerea colesterolului și a fosfolipidelor ca soluții în bilă;
- **pigmenți biliari (glucuronid de bilirubină** produs în splină, măduva osoasă și ficat, prin scindarea hemoglobinei); funcția îndeplinită este cea de detoxifiere a bilirubinei și transportul acesteia către intestin pentru eliminare;
- electroliți: Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , K^+ , Ca^{2+} și Mg^{2+} ; stabilesc și mențin bila ca un fluid izotonic; sunt reabsorbiți la nivel intestinal.

Spațiul perisinusoidal (spațiul Disse) poate fi demonstrat în ME, având următoarele caracteristici:

- reprezintă locul de schimb de materiale între hepatocit și sânge;
- delimitat între suprafețele bazale ale hepatocitelor și suprafețele bazale ale celulelor endoteliale și celulele Küpffer care mărginesc sinusoidale;
- conține microvili neregulați care proemină dinspre hepatocite, amplificând de șase ori suprafața de schimb cu sângele;
- conține mănunchiuri de fibre fine de collagen, realizând o rețea laxă în continuarea rețelei sinusoidale argirofile demonstrată în MO, fiind conectată prin mănunchiuri mai groase care trec printre celulele unei plăci;
- prezintă gaps (spații) largi, de circa 60 nm, MB fiind discontinuă, astfel încât nu există o barieră semnificativă între plasma sanguină din sinusoid și membrana plasmatică hepatocitară;
- proteinele și lipoproteinele sintetizate de hepatocit sunt transferate spre sânge în spațiul perisinusoidal, constituind calea de vehiculare a secreției endocrine a ficatului;
- conține ocazional terminații nervoase amielinice.

În aceste spații lipsesc fibroblastele dar se găsesc printre recesurile înguste dintre hepatocite **lipocite/ celule Ito, stelate, celule interstițiale**, de origine mezenchimală, care reprezintă primul loc de depozitare al vitaminei A, utilizată pentru sinteza pigmentilor vizuali retinieni; stocarea se realizează sub formă de **esteri de retinil**, în interiorul unor picături lipidice, de unde se eliberează **retinol** (formă alcoolică), acesta este cuplat la hematii și transportat la retină, unde stereoisomerul său, **11-cis-retinal** realizează un complex cu proteina opsină, pentru a forma pigmentul vizual **rodopsină**; sunt mai numeroase în vecinătatea teritoriilor vasculare; procesele lor vin în contact cu celulele endoteliale; se colorează selectiv cu clorura de Aur; dacă sunt golite de lipide, seamănă cu fibroblastele (sunt de natură fibroblastică și seamănă cu cele din MO hematogenă, putând fi corelate cu funcția hematopoietică hepatică);

în unele condiții patologice, cum ar fi **hepatita cronică** sau **ciroza hepatică**, aceste celule pierd capacitatea de a stoca lipidele și se diferențiază în **miofibroblaste** care sintetizează collagen de tip I și III, determinând **fibroza hepatică**. Unii autori consideră că aceste celule ar fi responsabile de secreția fibrelor de collagen tip II care se găsesc în spațiul Disse (alții atribuie această funcție celulelor endoteliale), de altfel singura stromă a porțiunii parenchimale a lobulului, continuă cu țesutul conjunctiv care înconjură vena centrală; creșterea proporției reprezentate de stromă reprezintă un semn precoce al răspunsului hepatic la substanțe toxice și, în caz de administrare continuă, evoluează spre fibroză. Citoplasmele celulelor Ito conțin elemente contractile: desmină, actină (SMA) care contribuie la creșterea rezistenței vasculare, conducând la instalarea hipertensiunii portale.

Celulele criptale/ Pit cells sunt mici, cu pseudopode scurte, nefagocitare, cu citoplasma conținând granule mici dense, vezicule cu incluzii bastoniforme; au fost considerate enteroendocrine dar s-au demonstrat a fi limfocite mari granulare NK, celule similare găsindu-se în plămân, intestinul subțire, epididim și glanda mamară.

În ficatul fetal, spațiul perisinusoidal conține insule de celule hematoformatoare (pot reapare în **anemia cronică** la adult).

Vascularizația lobulului hepatic

Ficatul primește sânge de la două surse: 80% de la vena portă care transportă sânge slab oxigenat, bogat în nutrimente de la viscerele abdominale și 20% de la artera hepatică (sânge bine oxigenat).

Vena portă se ramifică în **venule portale (ramuri interlobulare)**.

Vasele interlobulare care formează cele mai mici triade trimit sângele în sinusoid; cele mai largi se ramifică în **vase de distribuție** localizate la periferia lobulului. Din acestea provin **venulele terminale aferente** care se împart la două fațete lobulare vecine. Acestea trimit vase în interiorul lobulului, spre sinusoid.

Artera hepatică se ramifică în **arterele interlobulare** care irigă spațiile portale, dând și o rețea de capilare sau formează **arteriole aferente**.

Arterele aferente converg paralel cu venulele aferente, urmează o unire a vaselor și drenajul în capilarele sinusoidale. Dintr-o arteriolă interlobulară se vor iriga sau forma trei acini sau, prin combinația lor ia naștere acinul secundar. În sinusoidale, sângele circulă centripet către vena centrală. Vena centrală circulă prin axa centrală a lobulului hepatic clasic, devenind mai largă pe măsura progresiei prin lobul și se varsă în **vena sublobulară** și de aici în **vene hepatiche** și apoi în **vena cavă inferioară**.

Vena centrală, denumită după poziția ocupată în lobulul clasic hepatic, reprezintă un vas cu perete subțire care primește sânge de la sinusoidale. Endoteliul este înconjurat de fibre conjunctive aranjate spiralat. Vena centrală reprezintă de fapt venula terminală hepatică.

Venele sublobulare prezintă un strat discontinuu de fibre de colagen și elastice; drenează în vene colectoare, apoi în venele hepatiche și, la nivelul hilului, în vena cavă.

Sinusoidalele hepatice reprezintă spații neregulate, dilatate, cu diametrul de 30-40 μm , tapetate de un endoteliu fin, discontinuu; MB este discontinuă, absentă pe arii largi; fenestrele sunt largi, cu diametrul de circa 100 nm, fără diafragm și grupate în aglomerări care formează “lame ciuruite”; apar gaps largi între celulele endoteliale vecine, de 0,1-0,5 μm .

Diferă de alte sinusoidale prin prezența **celulelor Küpffer (macrofagul stelat sinusoidal)** observat în 1898, de către von Küpffer, cu următoarele caracteristici:

- se colorează selectiv cu clorura de Aur;
- preiau substanțele injectate în sânge: Albastru Tripian (injectat repetat determină creșterea numerică);
- aparțin SFM, derivând din monocitul sanguin;
- SEM și TEM demonstrează că formează parte din limita sinusoidului dar procesele lor se pot suprapune ocazional proceselor endoteliale lumenale, astfel încât s-a considerat în histologia tradițională că sunt dispuse pe suprafața luminală a celulelor endoteliale;
- nu stabilesc joncțiuni cu celulele endoteliale vecine, ceea ce atestă că localizarea lor se poate schimba în permanență;

- procesele lor pot traversa lumenul și să îl oblitereze parțial;
- citoplasma conține fragmente de eritrocite, fier sub formă de feritină, ceea ce atestă că pot fi implicate în degradarea finală a hematiilor distruse și digestia Hemoglobinei; hematiile senescente ajung în ficat din splină, funcția de degradare a hematiilor fiind mai crescută după splenectomie;
- sunt atașate la celulele endoteliale prin selectine și integrine, putând fi antrenate în sânge, de unde pot ajunge în plămân și în alte organe;
- secretă proteine legate de funcția imunologică;
- fagocitează bacilii colonici care ajung în spațiul portal;
- preiau TMT, ceea ce demonstrează capacitatea lor de diviziune la injecții repetate cu Albastru Tripan;
- numărul lor crește și prin recrutarea de precursori sanguini și diferențierea în celule Küpffer;
- ME relevă microvili fini, lamelipodii ondulante care proemină la nivelul suprafețelor expuse la sânge;
- citoplasmele conțin invaginări înguste ale plasmalemei care realizează **corpi vermiformi sinuoși**, constând în două membrane paralele cu o linie densă între ele și cu striatii transversale fine;
- complexe Golgi sunt mici, cu dispoziție perinucleară;
- mitocondriile sunt numeroase;
- profilele RE se colorează cu metode histochimice pentru peroxidază (servesc și la diferențierea de celulele endoteliale care nu prezintă aceasta enzimă);
- conțin vacuole clare aglomerate;
- conțin fagozomi și lizozomi;
- conțin depozite de pigment de lipocrom;
- prezintă capacitate de sinteză;
- stimulate de Interferon γ devin APC.

Funcții

Funcțiile hepatice pot fi clasificate în endocrine și exocrine.

Sinteza proteică se concretizează în:

- Proteine pentru menținerea hepatocitelor;
- Proteine plasmactice pentru export (albumină, protrombină, fibrinogen, lipoproteine, factorul III, transferină, haptoglobină, hemopexină, globuline α și β), fiind sintetizate în poliribozomii atașați RER, eliberate continuu în sânge, fără stocare (funcție endocrină); 5% din proteinele de export sunt produse de macrofagele hepatice, restul de hepatocite.

Secreția de bilă (funcție exocrină)

90% din acizii biliari sunt absorbiți în epiteliul intestinal distal și recirculați spre ficat (recirculație enterohepatică); restul sunt sintetizați prin conjugarea acidului colic cu aminoacizii: glicină și taurină, proces ce are loc în REN, formându-se acidul glicocolic și taurocolic; acidul colic este sintetizat de hepatocit din colesterol. Acizii biliari îndeplinesc o funcție importantă în emulsifierea lipidelor din tractul digestiv, inițiind digestia mai facilă prin lipază și absorbția ulterioară.

Conjugarea bilirubinei

Bilirubina rezultă mai ales din scindarea Hemoglobinei, fiind formată în SFM (inclusiv în celulele Küpffer) și transportată în hepatocit. În REN Bilirubina hidrofobă, insolubilă în apă este conjugată cu **acidul glucuronic** formând **Glucuronidbilirubina** sau **Bilirubina conjugată**, solubilă în apă care va fi secretată în canaliculii biliari.

Depozitarea metaboliților

- **Lipidele** și **hidrocarbonatele** sunt stocate în ficat ca **trigliceride** și **glicogen**, reprezentând surse de energie interrandiale;
- Depozitarea **vitaminei A** (în celulele Ito).

Funcții metabolice:

- **Gluconeogeneza** (convertirea lipidelor și aminoacizilor în glucoză, printr-un proces enzimatic complex);
- **Fosforilarea glucozei** din tractul gastrointestinal în glucoză-6-fosfat, care fie este stocată în hepatocite sub formă de

glicogen, fie este utilizată în **glicogenoliză**, cu eliberarea glucozei în fluxul sanguin;

- **Metabolismul lipidic:** acizii grași din plasmă sunt utilizați de hepatocite, prin β -oxidare pentru obținerea de energie;
- Producerea de **corpi cetonici** utilizați ca sursă energetică pentru alte organe;
- **Metabolismul colesterolului** (sinteză și preluarea din sânge, sinteza sărurilor biliare, a VLDL și biosinteza de organite);
- **Dezaminarea aminoacizilor** cu transformarea în **uree** care e transportată în sânge, ajunge la rinichi, unde e excretată;
- **Transformarea aminoacizilor ne-esențiali în aminoacizi esențiali**
- **Metabolismul vitaminic:** **vitamina A** (celula Ito), **vitamina D** (hidroxilarea precursorului cutanat, procesul fiind continuat la nivel renal), **vitamina K** (preluată prin chilomicroni din intestin, fiind utilizată parțial în ficat și secretată parțial cu VLDL); deficiențe ale vitaminei K se asociază cu **hipoprotrombinemie** și se manifestă prin hemoragii;
- **Metabolismul Fierului;** sinteza proteică este implicată în transportul Fierului și metabolizarea sa, prin transferină, haptoglobină, hemopexină; stocarea se realizează în hepatocite, sub formă de feritină sau are loc conversia în granule de hemosiderină.

Detoxifiere și inactivare

- Droguri, prin **oxidare (hidroxilare și carboxilare)**, **metilare, conjugare, prin sistemul microsomal** cu funcții mixte oxidazice; enzimele sunt localizate mai ales în REN, pentru alcool în peroxizomi și citocromul P450 în mitocondrii;
- **Glucuroniltransferaza** conjugă bilirubina, steroizii, barbituricele, antihistaminicele și anticonvulsivantele.

Transfer de IgAs preluată din spațiul Disse și eliberată în canaliculii biliari, de unde ajunge în intestin.

Funcții endocrin-like

- **Deiodinarea tiroxinei (T4) în triiodotironină (T3);**

- Stimularea producerii de STH prin secreția de **GHRF** (inhibarea fiind realizată prin somatostatinel secretat de celulele enteroendocrine ale tractului gastrointestinal); producerea de **somatomedine**, prin care își exercită acțiunea STH;
- **Degradarea Insulinei și Glucagonului** (are loc și în rinichi).

Regenerarea

Îndepărtarea chirurgicală și acțiunea substanțelor toxice inițiază mecanisme prin care hepatocitele se divid până ce masa originală de țesut este înlocuită. Procesul este controlat de substanțe circulante-**chalone** care inhibă diviziunea mitotică a unor celule. Distrugerea țesutului determină reducerea chalonei produse de țesutul respectiv ceea ce determină o explozie mitotică; pe măsura regenerării, chalonele cresc și mitozele se reduc (proces autocontrolat).

Tractul biliar constă într-un sistem de conducte de diametre crescânde, prin care bila este transportată de la hepatocite către colecist și apoi către intestin, putându-se descrie următoarele ducte:

- **Canaliculi biliari intralobulari**; au calibrul de circa 0,5 μm ;
- **Ductuli biliari Hering**; au calibrul de 1- 1,5 μm ;
- **Ducte biliare interlobulare**; reprezintă componente ale triadelor portale, fiind tapetate de epiteliu cubico-prismatic, fiind delimitate de un țesut conjunctiv dens asociat cu fibre musculare netede la nivelul canaliculelor situate spre hil, care au dimensiuni mai mari și lumen faldat;
- **Ductele hepatice (drept și stâng)** se unesc la hil pentru a forma **ductul hepatic comun**; ductul hepatic comun are o lungime de circa 3 cm, este tapetat de celule prismatice, conținând o structură complexă histologică, asemănătoare celei a tractului digestiv, cu excepția absenței Musculareii mucoasei; se unește cu canalul cistic formând:
- **Ductul biliar comun (coledoc)**; are o lungime de circa 7 cm, cu structură histologică similară celei a ductului hepatic, deschizându-se la nivelul ampulei Vater, fiind

prevăzut cu sfincterul Oddi care înconjură și ductul pancreatic.

La unii indivizi, în țesutul conjunctiv dintre ficat și colecist, lângă gâtul glandei, se găsesc **ductele Luschka**, fiind conectate cu canalul cistic; histologic prezintă aspectul ductelor biliare intrahepatice; reprezintă vestigii ale unor ducte biliare aberante.

VEZICULA BILIARĂ (COLECISTUL)

Vezicula biliară reprezintă un derivat secundar al intestinului embrionar, ca o evaginare a ductului biliar primar care conectează ficatul embrionar cu intestinul.

Colecistul este un organ cavităar, piriform, atașat suprafeței hepatice inferioare, care poate depozita 30-50 ml bilă. Vezicula biliară comunică cu ductul hepatic prin **canalul cistic**.

Din punct de vedere al structurii histologice, conține trei tunici concentrice, dispuse în jurul lumenului, care, de la interior spre exterior, sunt:

- **Mucoasa** formează falduri și înfundări ca **pseudoglande tubulo-acinoase** care devin **glande** adevărate lângă ductul cistic, prezintă lumene largi și produc mucusul din bilă;
 - ❑ **epiteliul** de tapetare este **simplu prismatic**, nucleii sunt dispuși în treimea bazală, polul apical prezintă microvili, numeroase mitocondrii, mucosecreție în cantități reduse (glicoproteine); intercelular se realizează complexe joncționale apicale; membranele laterale conțin pompe Na^+/K^+ ATP-azice laterale;
 - ❑ **lamina propria** subdiacentă epiteliului, bogată în vase, de tipul capilarelor fenestrate, venule mici, lipsită de limfatice;
- **Musculara** este netedă, subțire, țesutul conjunctiv abundent perimuscular fiind asimilat unei **Submucoase**; straturile musculare sunt slab delimitate, deosebindu-se doar o orientare predominantă:
 - ❑ Circumferențială internă;

□ Oblică externă;

- **Seroasa:** peritoneul este dispus inferior și un țesut conjunctiv abundent dispus superior (**Adventice**).

Sinusurile Rokitansky-Ashoff reprezintă diverticule profunde ale mucoasei extinse prin musculară.

Funcțiile vezicii biliare sunt:

- depozitarea bilei;
- concentrarea sa prin absorbția apei (mecanism de transport activ al Na^+ în epiteliul veziculei biliare, absorbția apei fiind o consecință osmotică a pompei Na^+);
- eliberarea bilei în tubul digestiv prin contracție musculară indusă de CCK (produsă de către celulele I intestinale); eliberarea CCK e stimulată de prezența lipidelor în intestinul subțire.

Patologie

Calculii biliari (colelitiaza sau calculoza biliară) afectează o proporție importantă din populația adultă; mai mult, se pare că peste 80% din calculi sunt silențioși, fără simptomatologie și complicații. Se diferențiază două mari tipuri de calculi biliari:

- **calculi de colesterol**, conținând peste 50% din compoziția lor monohidrat de colesterol cristalin; în etiopatogenie intervin factori epidemiologici, endocrini (mai ales datorită estrogenilor care stimulează hidroximetilglutaril-coenzima A-reductaza hepatică, implicată în sinteza colesterolului), staza biliară și factorii ereditari.
- **calculi pigmentari**, cu săruri de calciu și bilirubină neconjugată; infecțiile tractului biliar determină creșterea bilirubinei neconjugate, prin intervenția β -glucuronidazelor microbiene care hidrolizează glucuronidul de bilirubină, fiind asociate cu hemoliza intravasculară care crește nivelul excreției biliare de bilirubină conjugată.

Simptomatologia este caracterizată prin durerea biliară care poate ajunge la colică (spasmodică) datorită naturii obstructive la nivelul colecistului sau a tractului biliar. Frecvent se asociază cu fenomene inflamatorii (colecistită).

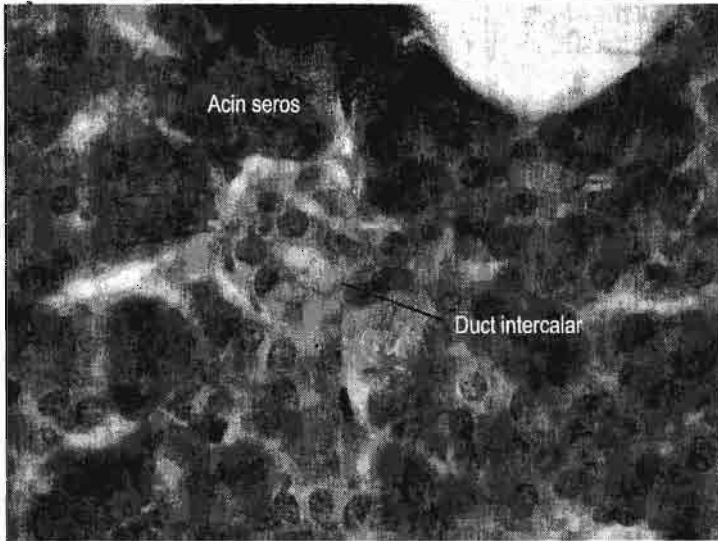


Fig. 5-1 Parotida

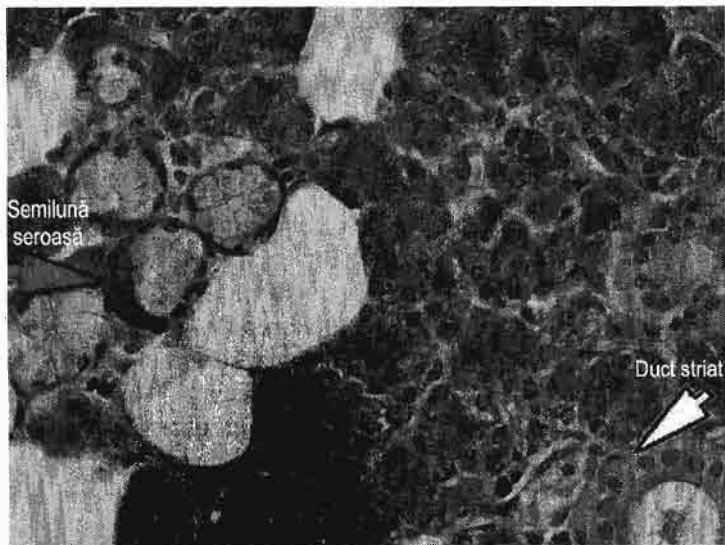


Fig. 5-2 Glanda submaxilară

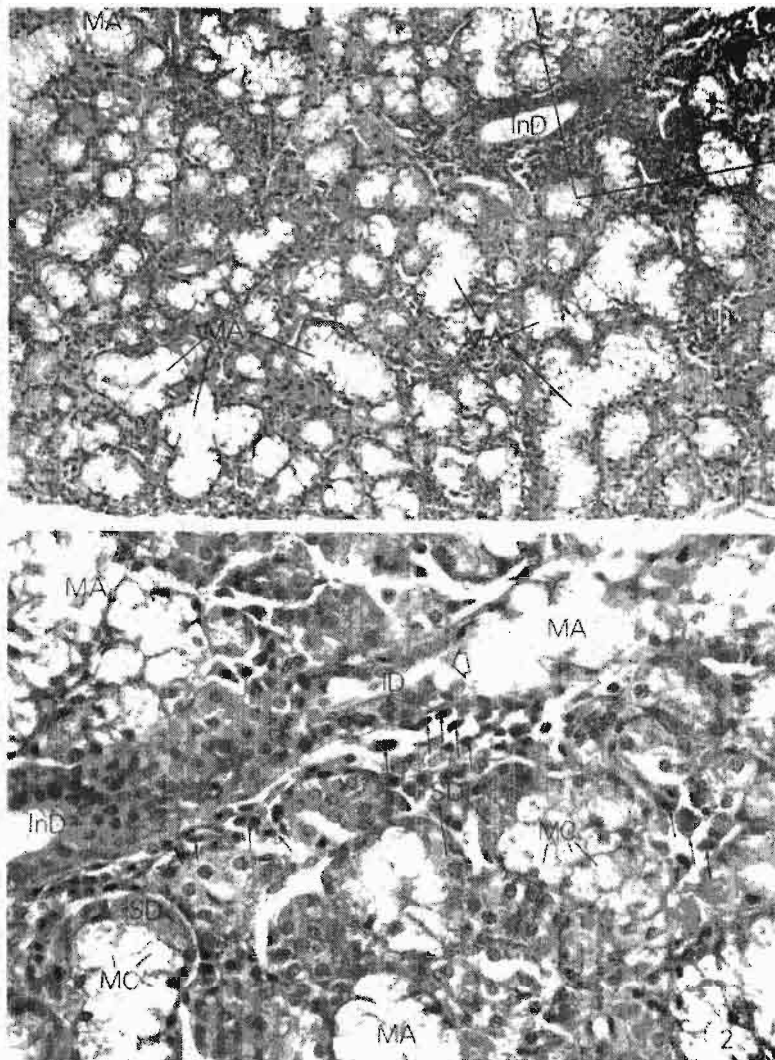


Fig. 5-3 Glanda sublinguală

MA-acin mucos

MC-celule mucoase

ID-duct intercalar

InD-duct intralobular
(striat)

SD-semiluna seroasă

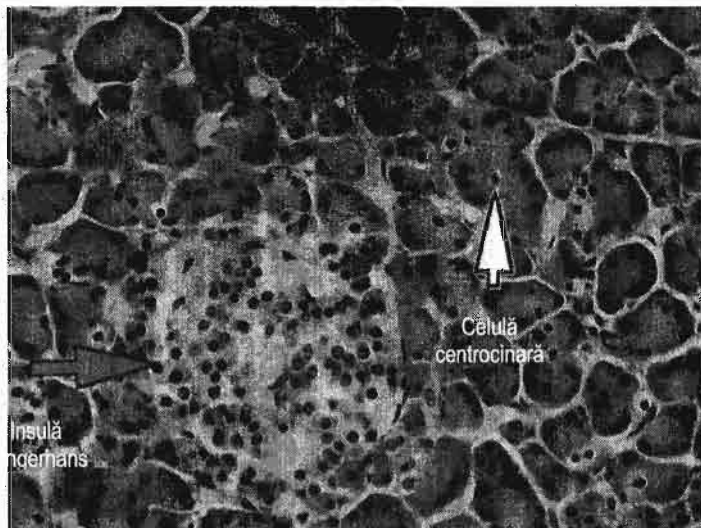


Fig. 5-4 Pancreasul

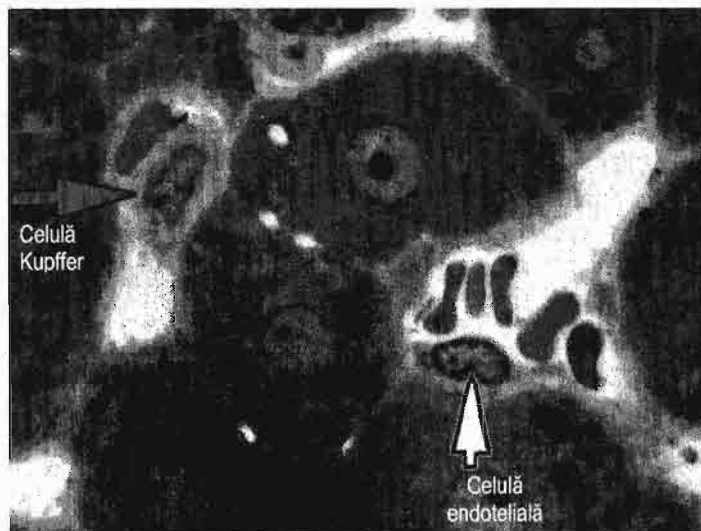


Fig. 5-5 Sinusoidul hepatic

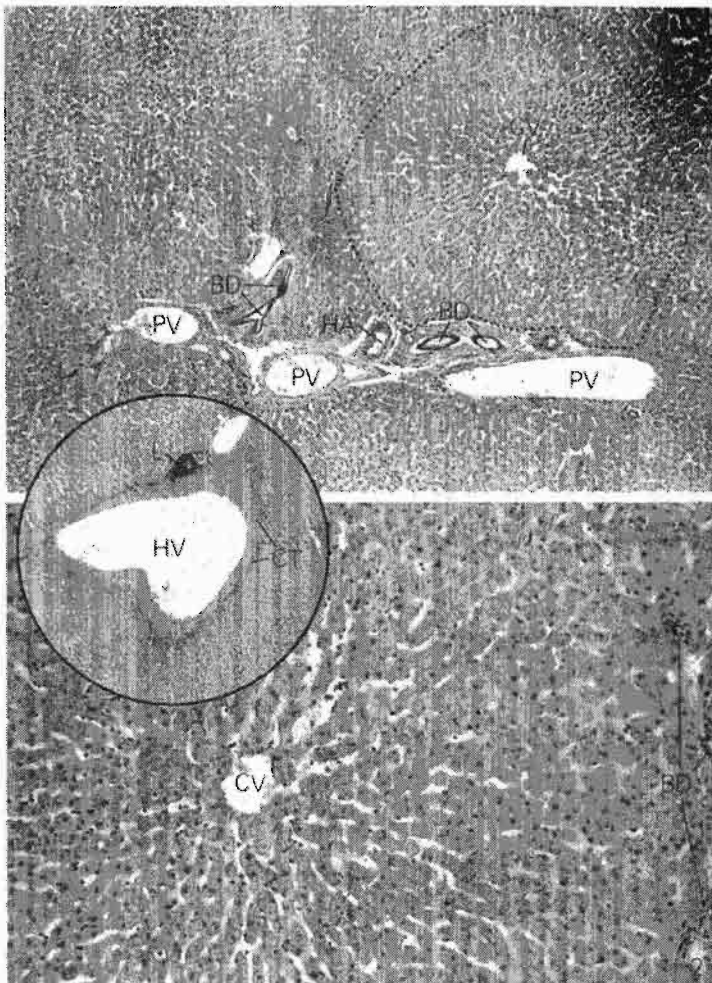


Fig. 5-6 Lobulul hepatic clasic

BD-canalicul biliar
interlobular

CT-țesut conjunctiv

CV-vena centrală

HA-arteră ram din artera
hepatică

HV-vena hepatică

L-folicul limfatic

PV-venă ram din vena
portă

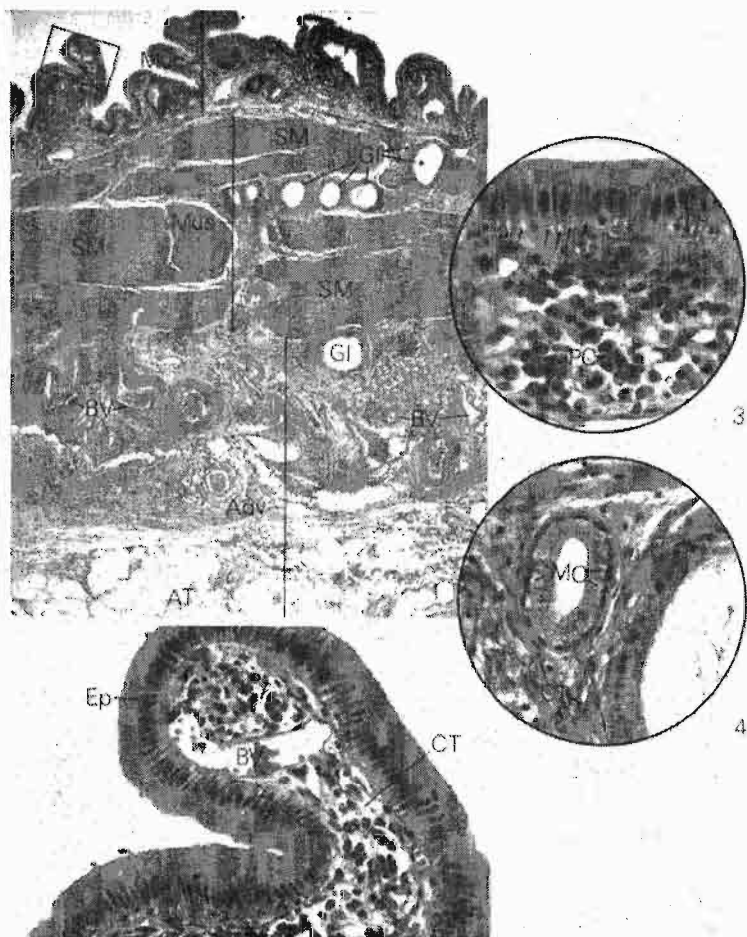


Fig. 5-7 Colecistul

Muc-Mucoasă

SM-mușchi neted

Adv-Adventice

BV-vase sanguine

AT-țesut adipos

Ep-Epiteliu de tapetare

CT- Lamina propria

L-Limfocite

PC-plasmocite

GI-(pseudo)glande

Mc-celule mucoase în
vecinătatea unui sinus

Rokitansky-Aschoff

APARATUL RESPIRATOR

Aparatul respirator îndeplinește numeroase funcții importante pentru întregul organism care pot fi grupate astfel:

- Conducerea aerului;
- Filtrarea aerului;
- Schimburile gazoase (funcția respiratorie);
- Fonația (prin intermediul laringelui în principal);
- Olfacția (prin mucoasa olfactivă);
- Endocrină;
- Imună.

Aparatul respirator poate fi clasificat din punct de vedere funcțional în:

- **Porțiune conductoare;**
- **Porțiune respiratorie** (de la nivelul bronhiolilor respiratorii până la alveole; la nivelul acestui segment O_2 din aerul inspirat este schimbat cu CO_2 din sânge).

Histogeneză

Aparatul respirator își are originea dintr-o evaginație ventrală a intestinului anterior (**origine endodermică**), din care se formează diverticulumul respirator; acesta crește în mezenchimul toracic împreună cu elemente structurale derivate din mezenchim, cum sunt: cartilagiul, țesutul muscular neted și țesutul conjunctiv.

Porțiunea conductoare

Porțiunea conductoare a aparatului respirator îndeplinește următoarele funcții: încălzește, umidifică și filtrează aerul, funcții care pot fi reunite sub termenul de condiționare a aerului inspirat.

Segmentele componente sunt:

- Cavitățile nazale;
- Sinusurile paranazale;
- Nazofaringele;
- Laringele;
- Traheea și bronhiile primare;

- Bronhiile intrapulmonare;
- Bronhiiolele intralobulare și terminale.

Cavitățile nazale

Cavitățile nazale sunt alcătuite din următoarele componente:

- narine sau nări;
- vestibulul;
- segmentul respirator;
- segmentul olfactiv.

Narinele

Narinele sunt separate de o componentă osoasă la care se adaugă septul nazal alcătuit din cartilagiul hialin. La exterior sunt acoperite de piele cu epiderm subțire. Fața internă se deschide în vestibul.

Vestibulul

Vestibulul reprezintă prima porțiune a cavităților nazale. Este tapetat de epiteliu stratificat nekeratinizat în porțiunea anterioară care se va transforma în epiteliu respirator spre porțiunea sa posterioară. Vestibulul conține fire de păr scurte, groase denumite *vibrissae*. Rolul acestora este de a filtra particolele mari din aerul inspirat.

Lamina propria este un țesut conjunctiv bogat în plexuri venoase, glande sero-mucoase și glande sebacee care tind să dispară în porțiunea posterioară.

Segmentul respirator

Segmentul respirator este tapetat de epiteliu de tip respirator susținut de o *lamina propria*.

Epiteliul de tip respirator prezintă un aspect pseudostratificat, fiind alcătuit din cinci tipuri celulare, după cum urmează:

- ciliate;
- caliciforme;
- „în perie”;
- mici granulare;
- de regenerare.

Toate celulele sunt ancorate la MB dar datorită faptului că prezintă înălțimi diferite, nucleii lor se află la nivele diferite creând aspectul fals de stratificare.

Lamina propria este reprezentată de țesut conjunctiv atașat direct la periost. Aceasta conține o rețea vasculară cu o dispoziție particulară- sub formă de șiruri perpendiculare pe suprafață. Rolul acestora este de a permite schimburi de energie termică, în scopul încălzirii aerului inspirat. Rețeaua vasculară poate crește în reacțiile alergice și în infecțiile virale, putând determina diferite grade de edem și consecutiv obstrucție nazală.

Lamina propria conține și **glande sero-mucoase** alcătuite din adenomere mucoase la care se pot adăuga semilune seroase. Aceste glande contribuie la secreția mucusului nazal.

Septul nazal este neted dar pereții laterali prezintă niște proeminențe antero-posterioare denumite **cornete** (superioare, mijlocii și inferioare). Aceste structuri au rol în creșterea suprafeței de contact cu aerul inspirat, participând la reținerea particulelor străine, prin crearea unei precipitări turbulente.

Segmentul olfactiv

Segmentul olfactiv este dispus în plafonul cavităților nazale, de fiecare parte a septului nazal și pe cornetele nazale superioare.

Mucoasa olfactivă prezintă o culoare galben-brună caracteristică conferită de **pigmentul de lipofuscină**. Mucoasa olfactivă este alcătuită din epiteliu olfactiv susținut de o *lamina propria* caracteristică.

Epiteliul olfactiv este un epiteliu pseudostratificat dar fără a conține celule caliciforme. Tipurile celulare conținute sunt următoarele:

- **Celulele olfactive** sunt celule nervoase bipolare, cu un timp de viață de aproximativ o lună. Apical sunt prevăzute cu câte o proiecție dendritică balonizată denumită **vezicula olfactivă**, din care pornesc câțiva cili modificați denumiți **peri olfactivi**. Perii olfactivi sunt în număr de 10-23 pe celulă, având o lungime de 6-200 μm și reprezintă cili imotili sau cu motilitate parțială. Structural conțin în treimea bazală un complex axonemal de tip 9 + 2 dublete de microtubuli și în 2/3 distale un complex de 9 microtubuli periferici singulari + o pereche centrală de microtubuli. Apical se află dispuse proteinele care cuplează substanțele odorante (**OBP**- odorant binding proteins/ proteine)

cuplante de odorante) care îndeplinesc funcția de receptori pentru miros. Substanțele odorante se solvă în mucusul olfactiv, se cuplează la receptorii olfactivi, determinând inițierea unui potențial de acțiune care se transmite prin axonul celulei olfactive. Mai mulți astfel de axoni ai celulelor olfactive formează împreună nervul I cranian (olfactiv) care se îndreaptă spre SNC.

- *Celulele de suport* prezintă nucleii situați apical, numeroși microvili, un cadru terminal proeminent, numeroase granule de lipofuscină, numeroase mitocondrii, REN abundent și RER moderat reprezentat. Celulele realizează complexe joncționale cu celulele olfactive, în special joncțiuni de tip *adherens*. Aceste celule funcționează ca și celulele gliale, conferind un suport mecanic și metabolic celulelor senzoriale.

- *Celulele bazale* sunt situate pe membrana bazală dar nu se extind pe întreaga înălțime a epiteliului. Ele realizează un strat incomplet, reprezentând celule regenerative pentru toate tipurile de celule ale epiteliului olfactiv. Celulele bazale trimit extensii citoplasmice care învelesc parțial prima porțiune a axonului celulelor olfactive.

- *Celulele „în perie”* sunt ocazionale, realizând un contact bazal cu ramurile nervului V (trigemen). Ele sunt responsabile de realizarea senzațiilor generale prin transducția stimulilor senzoriali generali.

Lamina propria este situată în contiguitate cu periostul, conține numeroase vene care realizează plexuri venoase, nervi olfactivi nemielinizați și mielinizați și **glande Bowman (olfactive)**. Glandele Bowman sunt glande tubulo-alveolare seroase ramificate care produc o substanță apoasă ce va fi eliminată prin ducte înguste tapetate de celule cuboidale către suprafața epiteliului olfactiv. Pe lângă oferirea mediului de dizolvare a substanțelor olfactive, secreția glandulară spală suprafața epitelială, pregătind receptorii pentru noi stimuli odoranți. De asemenea prezintă un conținut bogat în lipofuscină.

Sinusurile paranazale

Sinusurile paranazale reprezintă cavități săpate în oasele: frontal, maxilar, etmoid și sfenoid. Mucoasa acestora este tapetată de epiteliu de tip respirator, cu un număr redus de celule caliciforme. *Lamina propria* este continuă cu periostul. Cavitățile prezintă mici orificii spre cavitățile nazale.

Nazofaringele

Nazofaringele reprezintă porțiunea care continuă posterior cavitățile nazale. Nazofaringele este continuu cu orofaringele, la nivelul palatului moale. Constituie o cameră de rezonanță pentru realizarea sunetelor necesare procesului de fonație. Nazofaringele este tapetat de epiteliu de tip respirator, pe când orofaringele și laringofaringele sunt tapetate de epiteliu stratificat nekeratinizat. *Lamina propria* conține glande mucoase și seroase și țesut limfoid abundent (inclusiv **amigdalele faringeale** care sunt adesea afectate de procese inflamatorii sau adenoidite). Tubul lui Eustache realizează comunicarea nazofaringelui cu urechea medie.

Laringele

Laringele reprezintă porțiunea căilor respiratorii care conectează faringele cu traheea. Peretele său este subțire, fiind susținut de cartilagii, sub formă de plăci neregulate. Tipurile de cartilagii sunt:

- **hialin**, pentru tiroid, cricoid și partea inferioară a aritenoidelor;
- **elastic**, pentru epiglotă, cuneiform, corniculate și apexul aritenoidelor.

Peretele laringian este structurat în mucoasă, musculară care conține și plăcile cartilaginoase și adventice.

Mucoasa este tapetată de epiteliu stratificat nekeratinizat deasupra corzilor vocale și de tip respirator inferior față de corzile vocale și conține o *lamina propria* cu glande sero-mucoase.

Corzile vocale delimitează *rima glottis*. Ele reprezintă falduri alcătuite din mușchi scheletic (vocal), o bandă de fibre elastice (ligamentul vocal) și sunt tapetate de epiteliu stratificat nekeratinizat.

Superior față de corzile vocale sunt alte falduri pereche denumite **faldurile vestibulare** sau **falsele corzi vocale**. Acestea

sunt alcătuite din țesut conjunctiv lax, cu glande sero-mucoase, agregate limfoide, celule adipoase, fără a conține mușchi intrinseci, deci fără rol în fonație. Ele sunt tapetate de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat. Între falsele corzi vocale și deasupra acestora se realizează niște spații denumite **ventriculii Morgagni**. Împreună cu falsele corzi vocale îndeplinesc un rol important în realizarea rezonanței sunetului.

Musculara este de două tipuri:

- **mușchii intrinseci** care unesc plăcile cartilaginoase și generează tensiune în corzile vocale, participând și la închiderea și deschiderea glotei;
- **mușchii extrinseci** care se inseră pe cartilagiile laringiene dar au origine în structuri extra-laringiene, având rolul de a deplasa laringele în timpul deglutiției.

Contracțiile mușchilor laringieni determină modificarea mărimii deschiderii corzilor vocale, cu modificarea tonalității sunetului determinat de trecerea aerului prin laringe, corespunzător funcției de fonație.

Adventicea este reprezentată de un țesut conjunctiv care conectează laringele la țesuturile vecine.

Traheea

Traheea este un conduct tubular, cu diametrul de circa 2,5 cm, cu o lungime de circa 10 cm, peretele său fiind susținut de un număr de **16-20 de inele de cartilagiu hialin** cu formă de literă "C", cu întreruperea situată posterior. Între capetele inelelor este dispus un mușchi neted denumit mușchiul traheal.

Între inelele adiacente se găsește un țesut conjunctiv fibro-elastic care le solidarizează și care permite elongarea traheei în inspir.

Histoarhitectonic, se deosebesc următoarele straturi ale traheei:

Mucoasa este alcătuită din epiteliu de tip respirator și *lamina propria*.

Epiteliul este compus din mai multe tipuri celulare:

- *Celulele ciliate* sunt prismatice, prezintă circa 250 de cili lungi, motili, cu bătaie către cavitatea orală (escalator mucociliar); îndeplinesc rolul de a deplasa particolele inhalate

prinse în mucus către orofaringe. Alături de cili, polul apical conține și microvili în număr mai redus.

- *Celulele caliciforme* conțin picături mari de mucinogen, realizate prin fuzionarea mai multor incluzii; numărul lor crește în procesele iritative cronice.
- *Celulele „în perie”* conțin un număr variabil de picături de glicogen, microvili numeroși apicali, dimensional uniformi; celulele stabilesc sinapse cu terminațiile nervoase aferente, funcționând ca receptori senzoriali sau chemoreceptori.
- *Celulele granulare mici sau endocrine sau aparținând DNES sau celule bronhiale Kulchitsky* conțin numeroase granule mici infranucleare; TEM evidențiază procese citoplasmatiche fine extinse uneori către lumen; au capacitatea de a sintetiza catecolamine sau hormoni polipeptidici de tipul **serotoninei**, **bombezinei** (gastrin releasing-peptide/ peptid eliberator de gastrină), **calcitonină**, **enkefaline**, realizând prin aceștia reglarea paracrină a altor celule de vecinătate.
- *Celulele bazale de regenerare* sunt situate pe membrana bazală, se extind spre lumen, prezintă o înaltă capacitate de diviziune și de înlocuire a celorlalte tipuri celulare.

Membrana bazală este foarte bine reprezentată (aproximativ 25-40 μm grosime), fiind întărită de fibre de collagen groase și având tendința de a crește la fumători.

Lamina propria este constituită dintr-un strat subțire de țesut conjunctiv, cu numeroase limfocite, plasmocite care produc IgA, mastocite, eozinofile, elemente ale BALT, alături de fibroblaste, cu numeroase fibre elastice dispuse predilect longitudinal realizând o membrană elastică al cărei rol este cel de separare de următorul strat.

Submucoasa (tunica fibro-musculo-cartilaginoasă) conține un țesut conjunctiv lax sau fibro-elastic, țesut limfoid, vase distributive, limfatice, glande sero-mucoase, cu ducte tapetate de epiteliu simplu cubic, cartilagi hialin învelit de pericondru și mușchiul traheal dispus între capetele inelelor cartilaginoase.

Adventicea este compusă din țesut conjunctiv bogat în vase, nervi, realizând conectarea la esofag și la celelalte organe din mediastinul anterior.

Traheea se divide în două **bronhii principale** sau **de ordinul I**. **Bronhia principală dreaptă** este mai largă și mai scurtă față de **bronhia principală stângă**.

Bronhiile principale se divid, la rândul lor, în **bronhii lobare** sau **de ordinul II**. Sunt trei bronhii lobare drepte și două stângi.

Bronhiile lobare se divid în **bronhii segmentare** sau **de ordinul III**, fiind 10 în plămânul drept și 8 în plămânul stâng.

Bronhiile principale prezintă o structură similară celei descrise la trahee, cu următoarele diferențe: cartilagiul hialin realizează un inel continuu și stratul muscular se deplasează spre interiorul cartilagiului, fiind dispus imediat sub mucoasă.

Bronhiile intrapulmonare apar de la nivelul unde porțiunea conductoare penetrează hilul pulmonar, având în constituție:

- Cinci straturi, după cum urmează:
 - **mucoasa**;
 - **musculara**;
 - **submucoasa** (conținând glande sero-mucoase și țesut adipos);
 - **cartilagiul**;
 - **adventicea**.
- Plăcile cartilaginoase se reduc treptat dimensional și numeric, până la dispariție;
- Lumenul prezintă o formă cilindrică spre deosebire de forma ovalară, aplatizată antero-posterior caracteristică traheei;
- Stratul muscular este dispus circumferențial, fiind denumit **mușchiul bronhial** sau **mușchiul Reisseissen**.

Bronhiiolele

Bronhiiolele prezintă un diametru ≤ 1 mm și, spre deosebire de bronhii, nu conțin glande și piese cartilaginoase.

Bronhiiolele intralobulare se descriu în interiorul lobulilor pulmonari, fiind alcătuite din trei tunici care, dinspre interior spre exterior sunt următoarele:

Mucoasa este tipic faldată și este alcătuită din epiteliu de tapetare și *lamina propria*.

Epiteliul de tapetare variază ca aspect de la epiteliu prismatic ciliat, care poate conține și celule caliciforme, numai în cele de calibru mai mare, până la epiteliu cubic ciliat care conține și celule Clara, în special în porțiunile distale, ocazionale celule „în perie” și celule granulare mici.

Celulele caliciforme dispar, celulele Clara devin mai abundente pe măsură ce se reduc numeric celulele ciliate.

Epiteliul conține regiuni specializate, alcătuite din 80-100 de celule, care conțin granule secretorii și terminații colinergice realizând niște regiuni specializate denumite **corpi neuro-epiteliali** care îndeplinesc funcție de chemoreceptori.

Lamina propria este subțire.

Musculara este alcătuită dintr-un strat circumferențial de musculatură netedă.

Adventicea este reprezentată de țesut conjunctiv care conectează bronhiola la structurile pulmonare înconjurătoare.

Bronhiiolele intralobulare se divid în câteva bronhiiole terminale după intrarea în lobulul pulmonar.

Bronhiiolele terminale reprezintă cele mai distale regiuni ale porțiunii conductoare a sistemului respirator, prezintă diametrul < 0,5 mm și sunt alcătuite dintr-o mucoasă situată intern și un strat musculo-conjunctiv situat extern.

Epiteliul de tapetare este simplu cubic, conținând mai ales celule Clara, câteva celule ciliate, fără celule caliciforme.

Celulele Clara sunt neciliate, prezintă o suprafață apicală cu aspect de dom. TEM relevă aspectul caracteristic al celulelor secretante de proteine (RER bazal, complex Golgi supranuclear sau lateral, granule secretorii, REN). Unele celule se pot diferenția în ciliate, au capacitatea de a secreta glicozaminoglicani, pot metaboliza toxinele aeriene, prin intervenția citocromului P₄₅₀ conținut în REN, produc o lipoproteină care funcționează ca agent care împiedică

adeziunea pereților în expir și secretă o proteină specifică- Clara cell protein, cu greutate moleculară de 16 KDa sau **CC16** care reprezintă un marker al secreției pulmonare. În leziunile pulmonare CC16 se reduce cantitativ, concomitent cu creșterea nivelului seric.

Stratul musculo-conjunctiv conține câteva fibre musculare netede dispuse circumferențial și un strat subțire de țesut conjunctiv adiacent.

Porțiunea respiratorie

Porțiunea respiratorie începe de la nivelul bronhiolelor respiratorii care iau naștere prin câteva ramificații ale bronhiolelor terminale.

Bronhiiolele respiratorii marchează tranziția de la sistemul de conducte la porțiunea respiratorie, fiind alcătuite dintr-un epiteliu de tapetare și un strat musculo-conjunctiv.

Epiteliul de tapetare este alcătuit din epiteliu simplu cubic, cu celule Clara și câteva celule ciliate, cu excepția locului unde peretele este întrerupt de deschiderea alveolelor, imprimându-i și caracteristica sa structurală de bază și diferențiind-o de bronhiola terminală care are un perete continuu, fără deschideri alveolare. Stratul fibro-muscular extern este similar celui din structura bronhiolelor terminale.

Ductele alveolare reprezintă pasaje aeriene lineare, continui cu bronhiiolele respiratorii. Pereții lor sunt alcătuiți din alveole adiacente, separate doar prin septuri interalveolare. Ductele alveolare reprezintă cele mai distale porțiuni care conțin mușchi neted, sub forma unor mici structuri musculare dispuse la nivelul deschiderii alveolelor adiacente, structuri denumite piciorușe de inserție sau **burelete alveolare**. Ductele sunt tapetate, ca și sacii alveolari și alveolele, de epiteliu simplu pavimentos atenuat alcătuit din celule denumite pneumocite de ordinul I și II.

Sacii alveolari reprezintă diverticuli expansionați cu numeroase alveole localizate la nivelul capetelor distale ale ductelor alveolare; deschiderea lor poartă denumirea de **atrium**.

Alveolele sunt în număr de 150-200 milioane într-un plămân, ocupând la un adult o suprafață de aproximativ 75 m². Sunt evaginări diverticulare, având un diametru de circa 200 μm, fiind dispuse în pereții bronhiolilor respiratorii, a ductelor alveolare și a sacilor alveolari. Prezintă pereți subțiri prin care difuzează O₂ și CO₂ între aer și sânge.

Alveolele sunt separate prin **septuri inter-alveolare** care pot conține unul sau mai mulți **pori alveolari** sau **pori Kohn** care permit egalizarea presiunilor între alveolele adiacente și **canale Lambert** care se interpun între bronhiola terminală sau cea respiratorie și alveola alăturată.

Toate orificiile sunt delimitate de fibre elastice care, după dispunerea la nivel alveolar sunt divizate în: fibre ale gâtului, fibre dispuse sub formă de meridiane și fibre comune mai multor alveole. Fibrele elastice sunt completate de o rețea de fibre de reticulină.

Epiteliul de tapetare este alcătuit din pneumocite sau celule alveolare.

Pneumocitele de ordinul I (celule alveolare de tip I) acoperă 95% din suprafața alveolară și reprezintă o parte a barierei sângaze unde au loc schimburile gazoase. Prezintă o citoplasmă extrem de subțire (<80 nm), formează joncțiuni strânse cu celulele adiacente, pot îndeplini activități fagocitare dar nu sunt capabile de diviziune.

Pneumocitele de ordinul II sau celulele alveolare de tip II sau celulele alveolare mari sau pneumocitele granulare sau celulele septale tapetează circa 5% din suprafața alveolară. Deși au același număr cu pneumocitele I, datorită formei lor ocupă un spațiu comparativ mai redus. Forma lor cuboidală determină aspectul de bombare în lumenul alveolar. Sunt localizate mai ales lângă intersecțiile septale. Suprafața lor liberă prezintă microvili scurți. Stabilesc joncțiuni strânse cu celulele adiacente. Prezintă capacitate de diviziune, de regenerare a ambelor tipuri de pneumocite. Sintetizează surfactant pulmonar care îndeplinește funcția de a reduce tensiunea superficială la interfața aer-epiteliu. Surfactantul este stocat în corpii lamelari care conțin fosfolipide (dipalmitoil-fosfatidilcolina sau DPPC sau dipalmitoil-lecitina), lipide neutre și

patru proteine diferite. Acestea sunt proteine hidrofobe, desemnate cu SP-A, SP-B, SP-C și SP-D (proteine de surfactant A, B, C și D).

- SP-A este cea mai abundentă, asigură homeostazia surfactantului, modulează reacțiile imune antivirale, antibacteriene și antifungice.
- SP-B transformă corpii lamelari într-un film subțire, reprezintă o proteină critică pentru organizarea surfactantului, realizând adsorbția și răspândirea surfactantului pe suprafața alveolară.
- SP-C reprezintă doar 1%, facilitând, alături de SP-B, orientarea DPPC la nivelul surfactantului și având astfel rol în menținerea filmului subțire de surfactant în alveole.
- SP-D intervine în reacțiile imune prin cuplarea la microorganisme (bacterii Gram negative în special) și prin cuplarea la limfocite. Prin acestea intervin în reacțiile inflamatorii locale, modulează alături de SP-A reacțiile alergice.

Surfactantul este un film monomolecular pe suprafața alveolară, cu o fază apoasă inferioară și o fază lipidică superficială (conținând DPPC).

Surfactantul îndeplinește funcția de a reduce tensiunea superficială, permițând expansiunea rapidă în inspir și previne colapsul alveolar în expir.

Reglarea producției sale este marcată de intervenția mai multor hormoni: cortisolul, insulina, prolactina și tiroxina.

Surfactantul începe să fie produs în săptămâna a 35-a. În cazul feților prematuri, secreția de surfactant este absentă sau insuficientă determinând un *Sindrom de detresă respiratorie neonatală* sau *Boala membranelor hialine*. Aceasta poate fi prevenită prin administrarea de surfactant sau cortizol la mame și la nou născuți prematuri.

Hiperplazia pneumocitelor de tip II reprezintă un marker al leziunilor și reparărilor alveolare.

Macrofagele alveolare sau fagocitele alveolare sau celulele de praf sunt principalele celule fagocitare mononucleare ale suprafeței alveolare, fiind responsabile de îndepărtarea prafului inhalat, a

bacteriilor, a polenului, a particulelor prinse în surfactant, realizând apărarea pulmonară.

Particulele de carbon sau pigmentul antracotic nu pot fi îndepărtate de enzimele lizozomale și conferă macrofagelor o culoare neagră caracteristică. În **silicoze** se pot constata particole caracteristice refringente, aciforme în macrofage.

Macrofagele migrează către bronhiolole când sunt pline cu detritusuri, sunt transportate prin acțiunea ciliară către căile aeriene superioare, eventual ajungând la orofaringe unde sunt înghițite sau expectorate. Ele pot migra în interstițiu și părăsi plămânii, prin vasele limfatice.

Macrofagele sintetizează **elastaza** a cărei acțiune este contrabalansată de **α 1-antitripsină** (în caz de defecte ale acesteia se declanșează boala denumită **emfizem pulmonar**). De asemenea macrofagele prezintă capacitatea de a sintetiza și alte **enzime litice**, cum ar fi: **lizozim, collagenază, β -glucuronidază, factori de creștere, substanțe vasoactive, nucleozide și nucleotide ciclice**.

În țesutul conjunctiv al septului interalveolar, alături de macrofage se găsesc și fibroblaste, mastocite.

Septul inter-alveolar reprezintă peretele dintre două alveole adiacente, fiind tapetat de epiteliu simplu pavimentos, conținând multe fibre elastice și reticulare în zonele mai îngroșate, numeroase capilare cu perete continuu în porțiunea internă și luând parte la realizarea barierei aer-sânge. **Bariera aer-sânge** este compusă din următoarele elemente structurale:

- **Pneumocitele de ordinul I** pe suprafața cărora se extinde **surfactantul**;
- **Membranele bazale fuzionate** ale pneumocitelor I și a celulelor endoteliale capilare;
- **Endoteliul capilar** continuu din septul interalveolar; endoteliul produce MAO implicată în degradarea serotoninei, enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II și enzima de inactivare a bradikininei.

Majoritatea schimburilor gazoase se realizează în **porțiunea subțire** ($\leq 0,2 \mu\text{m}$). **Porțiunea groasă** are circa $0,5 \mu\text{m}$, deoarece în aceste zone se adaugă și spațiul interstițial dintre cele două MB.

Funcția de barieră permite difuziunea simplă a gazelor între spațiile aeriene alveolare și sânge; O_2 trece din alveole spre capilare și CO_2 invers, datorită diferențelor de presiune parțială.

Vascularizația

Artera pulmonară pornește din ventricolul drept și aduce plămânilor sângele pentru a fi oxigenat, intrând prin hil și ulterior ramificându-se de-a lungul arborelui bronhial. Intră în lobulii pulmonari și se ramifică paralel cu bronhiiolele, generând capilare alveolare care participă la realizarea schimburilor gazoase, unde se realizează oxigenarea sângelui.

În mod caracteristic, ramurile arterei pulmonare prezintă un perete elastic, evidențiat pe preparatele histologice în colorația cu orceină, fiind caracterizate printr-un lumen larg datorită contracției *post mortem* mai reduse comparativ cu alte artere distributive.

Venele pulmonare

În lobulii pulmonari, venele prezintă un traseu prin țesutul conjunctiv inter-segmentar, fiind separate de arterele corespondente. După ce ies din lobul, se apropie de diviziunile arborelui bronhic, mergând paralel cu ramurile arterei pulmonare către hil. De aici se formează cele patru vene pulmonare care conduc sângele oxigenat către atriul stâng.

Arterele și venele bronhice

Arterele bronhice aduc nutrimente din aortă și venele bronhice și îndepartează cataboliții din porțiunile ne-respiratorii ale plămânilor. Aceste vase urmăresc ramificațiile arborelui bronhic și se anastomozează cu vasele pulmonare în apropierea capilarelor.

Limfaticele prezintă un drenaj dublu, dinspre parenchim către pasajele aeriene și către hil sau de la suprafață către pleura viscerală.

Inervația

Fibrele vegetative ale mușchilor netezi bronhiali și bronhiolari conțin axoni în porțiunile groase ale septurilor interalveolare. Stimulii parasimpatici, conduși prin intermediul nervului X (vag), determină contracția musculară, pe când stimularea simpatică

determină relaxarea musculară. Aceasta din urmă poate fi mimată de medicamente administrate în diverse boli, cum ar fi astmul bronhic, sub formă de izoproterenol.

Pleura

Pleura este o membrană seroasă cu două straturi. **Stratul parietal** este continuu cu **stratul visceral** la nivelul hilului. Sunt ambele alcătuite din celule mezoteliale susținute de un țesut conjunctiv delicat cu fibre de colagen, fibre elastice în continuitate cu parenchimul pulmonar. Între cele două foițe se delimitează o **cavitate pleurală** care conține un film de lichid cu funcție de agent de lubrefiere, permițând mișcările din timpul respirației. Cantitatea de lichid poate crește în cazul unor **pleurezii**.

Unități morfo-funcționale

Lobul pulmonar reprezintă porțiunea corespondentă unei bronhii lobare (de ordinul II), fiind **3 pentru plămânul drept** și **2 pentru cel stâng**.

Segmentul reprezintă porțiunea corespondentă unei bronhii segmentare (de ordinul III), fiind **10 pentru plămânul drept** și **8 pentru cel stâng**.

Lobulii pulmonari variază ca mărime și formă, fiind dispuși cu apexul către hil și cu baza largă către exterior. Conțin o **bronhiolă intralobulară** unică care intră la nivelul apexului și se ramifică în 5-7 bronchiole terminale; acestea se divid până la nivel de alveole la baza lobulului.

Acinul este porțiunea deservită de o **bronhiolă terminală**, ramificându-se în bronchiole respiratorii și acestea, la rândul lor în ducte alveolare, saci alveolari și alveole.

Unitul pulmonar este unitatea deservită de o **bronhiolă respiratorie**, extinzându-se prin ducte și saci până la nivelul alveolelor.

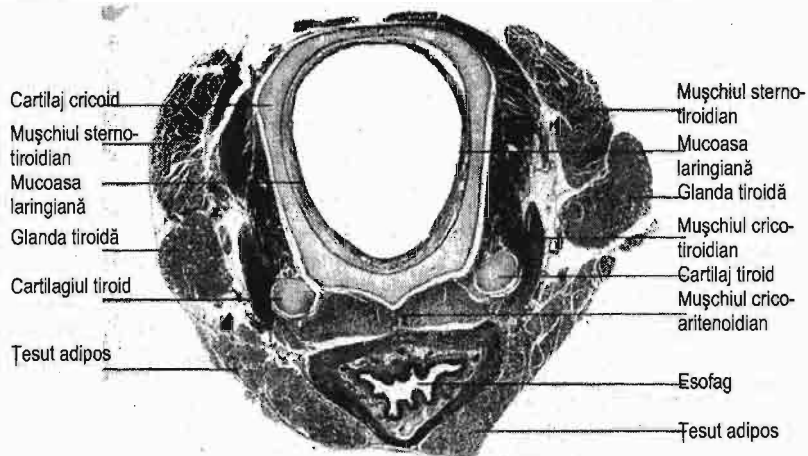


Fig. 6-1 Laringe

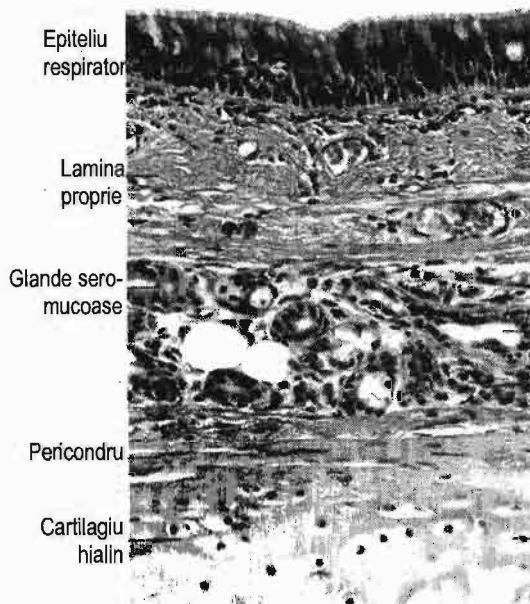


Fig. 6-2 Trahee

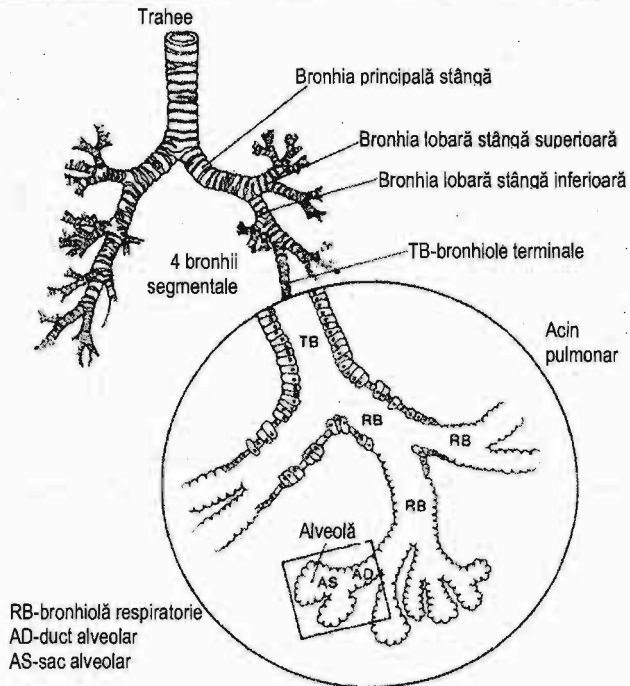


Fig. 6-3 Diagrama căilor respiratorii

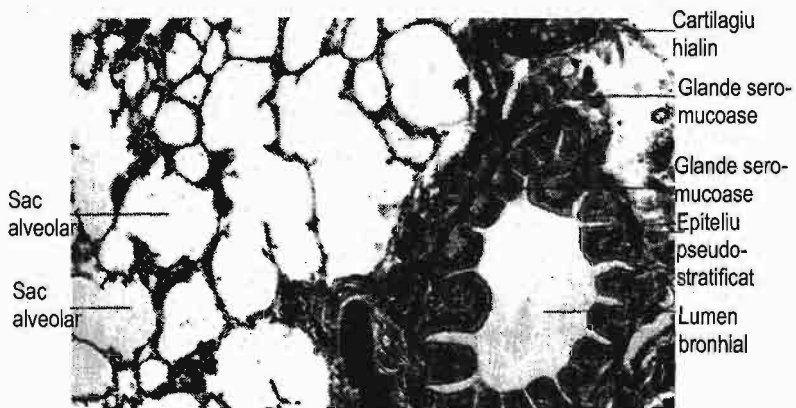


Fig. 6-4 Bronhie supralobulară

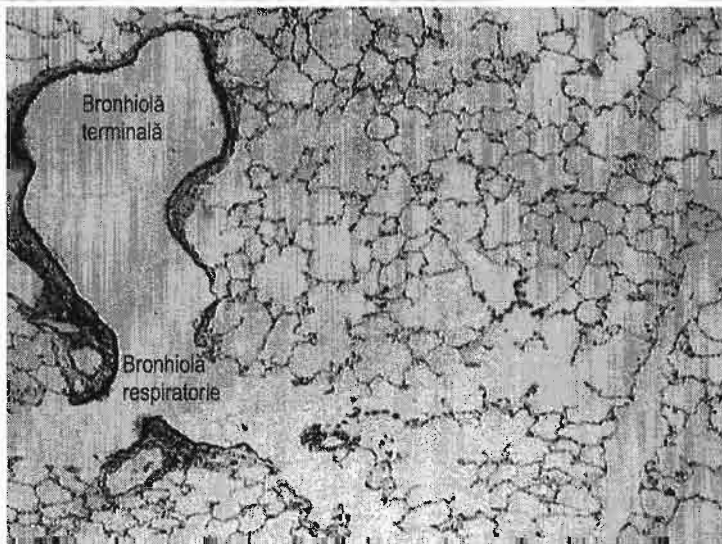


Fig. 6-5 Acinul pulmonar

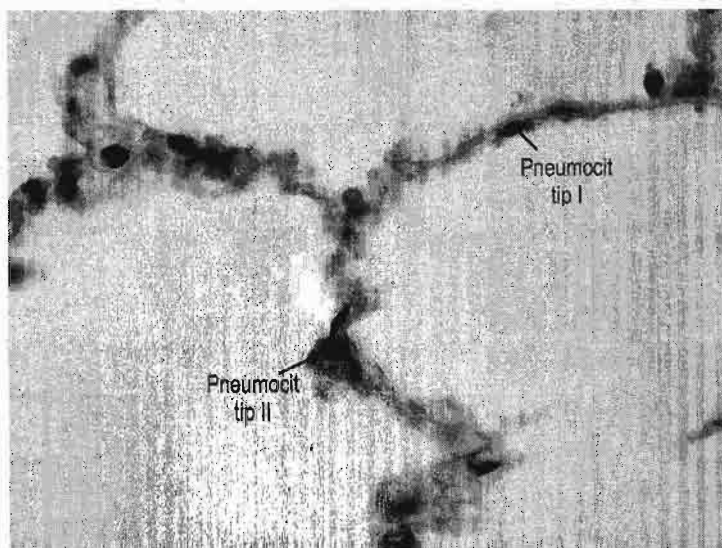


Fig. 6-6 Perete alveolar

SISTEMUL EXCRETOR

Considerații generale

Sistemul excretor sau urinar îndeplinește o serie de funcții cu importanță vitală pentru organism:

- produce și secretă urina, purificând sângele de cataboliți;
- reglează nivelul electroliților în fluidele extra-celulare;
- sintetizează Renina;
- sintetizează Eritropoietina;
- hidroxilează 25-(OH)vitamina D₃ în 1,25- OH)₂vitamina D₃, sub acțiunea 1 α-hidroxilazei stimulată de PTH.

Sistemul urinar este compus din următoarele componente:

- Rinichi;
- Uretere;
- Vezica urinară;
- Uretra.

Histogeneza

Rinichii își au originea embrionară în blastemul metanefrogen. Ureterele își au originea în canalele Wolff, din mugurele uretral. Restul componentelor sistemului urinar își au originea în cloacă, din canalul ano-rectal posterior și din sinusul uro-genital anterior. Din acesta din urmă se diferențiază superior vezica, la nivel pelvin uretra prostatică și membranoasă și bazal, uretra spongioasă.

RINICHII

Rinichii sunt organe pereche, situate la nivel retroperitoneal, în zona T12-L3, cu dimensiuni de 10/6,5/3 cm, cu formă caracteristică, înveliți de câte o **capsulă** subțire de țesut conjunctiv. Capsula prezintă o foiță externă bogată în fibroblaste și collagen și una internă bogată în miofibroblaste. Capsula este bosoată la nivelul rinichiului fetal, fiecare bombare corespunzând unui lob renal.

Macroscopic se pot diferenția două arii distincte, denumite **corticală** (roșie-maronie) și **medulară** (galbenă). Fiecare rinichi conține 1-4 milioane de **nefroni** (medie 2 milioane). Nefronul a fost considerat până recent drept unitatea morfo-funcțională renală.

Nefronul împreună cu tubulul colector în care drenează realizează **tubulul uriner**, considerat în prezent drept unitatea morfo-funcțională renală. **Hilul renal** reprezintă o concavitate la nivelul marginii mediale a rinichiului, unde sunt prezente artera renală, vena renală, limfatice, nervi, pelvisul renal sau bazinetul, situate într-un spațiu denumit sinus renal și fiind înconjurate de o masă de țesut conjunctiv, bogată în țesut adipos.

Pelvisul renal sau **bazinetul** reprezintă expansiunea tuneliformă a porțiunii superioare a ureterului, fiind continuu cu **calicele renale majore** (în număr de 2-3), care au fiecare mai multe ramificații reduse, denumite **calicele minore**.

Medulara este profundă și trimite extensii denumite **raze medulare** spre cortex.

Piramidele renale (medulare/Malpighi) reprezintă structuri conice sau piramidale, cu baza spre capsulă și vârful spre hilul renal; fiecare rinichi are **10-18** piramide renale sau Malpighi; fiecare piramidă conține ramurile subțiri ale anselor Henle, vase sanguine și tubuli colectori.

Papila renală se află la vârful fiecărei piramide renale; prezintă un apex perforat, denumit **area cribrosa** care proemină în lumenul unui calice minor.

Cortexul renal reprezintă stratul superficial localizat sub capsulă, compus din corpusculi renali (exceptând zona cea mai superficială, denumită **Cortex corticis** care nu conține corpusculi) și tubuli contorți.

Coloanele renale Bertin sunt extensii ale țesutului cortical între piramidele renale adiacente.

Razele medulare (piramidele Ferrein), în număr de 400-500, sunt grupe de tubuli drepecți care se extind de la baza fiecărei piramide renale spre cortex.

Labirintul reprezintă porțiunea de corticală dintre piramidele Ferrein.

Lobii renali constau din câte o piramidă renală și țesutul cortical strâns asociat.

Lobulul renal constă dintr-o rază medulară și țesutul cortical strâns asociat de pe fiecare parte, extins până la arteriola interlobulară; nefronii săi drenează în tubulii colectori ai razelor medulare.

Interstițiul renal constă din țesut conjunctiv bogat celularizat, în care deosebim următoarele tipuri celulare:

- Fibroblaste;
- Mononucleare;
- Pericite, situate în medulară, de-a lungul vaselor care irigă ansele Henle;
- **Celulele interstițiale**, situate în medulară, cu procese citoplasmatiche care se extind și posibil înconjură capilarele și tubulii medulare; conțin picături lipidice; morfologia lor este asemănătoare cu cea amiofibroblastelor, datorită conținutului de Actină, RER, complexe Golgi, lizozomi; produc substanță fundamentală și substanțe vasopresoare (PG).

Tubulii uriniferi

Nefronii constau din următoarele componente:

- Corpusul renal;
- Tub contort proximal;
- Ansa Henle;
- Tub contort distal.

Nefronii pot fi clasificați în trei mari categorii, după dispoziția lor în cadrul parenchimului renal:

- Corticali sau subcapsulari, cu dispoziție externă, cu anse Henle mai scurte;
- Juxtamedulari (1/8 din totalul nefronilor), cu anse Henle mai lungi, responsabili pentru stabilirea gradientului de concentrație interstițial în medulară;

- Intermediari sau medii corticali (corpusculii acestora sunt situați în regiunea medie corticală), având o ansă Henle de lungime intermediară.

Corpusculul renal are un diametru mediu de 200 μm și reprezintă structura în care are loc filtrarea sângelui. Corpusculul renal prezintă 2 poli:

- **Polul vascular** este locul unde **arteriola aferentă** intră și **arteriola eferentă** iese; arteriola aferentă, după intrare, dă **2-5 ramuri primare**, care ulterior realizează, prin ramificare, un **ghem de capilare**, convergent spre arteriola eferentă;
- **Polul urinar** este locul unde spațiul capsular devine continuu cu lumenul tubului contort proximal (tapetat de epiteliu simplu cubic).

Corpusculul renal este alcătuit din următoarele componente:

- **Capsula Bowman;**
- **Glomerulul renal.**

Capsula Bowman prezintă următoarele porțiuni:

- **Foița parietală** tapetează peretele extern al capsulei Bowman, fiind reprezentată de epiteliu simplu pavimentos susținut de o MB întărită de o rețea de fibre reticulare;
- **Foița viscerală** tapetează porțiunea internă a capsulei, înconjură capilarele glomerulare, fiind alcătuită dintr-un epiteliu glomerular, simplu pavimentos modificat, compus din **podocite**;
- **Spațiul Bowman (spațiul capsular)** reprezintă cavitatea dintre cele două foițe, prin care trece ultrafiltratul, fiind mărită artefactual pe preparatele microscopice datorită retracției glomerulului în timpul prelucrării histologice.

Podocitele formează stratul visceral al capsulei Bowman; sunt celule epiteliale pavimentoase care conțin R liberi, RER redus, mitocondrii rare, aparat Golgi bine reprezentat. Podocitele sunt puternic modificate; prezintă o formă complexă, cu mai multe procese I care dau naștere unor procese II, denumite **pedicele**, perpendiculare pe cele I. Pedicelele conțin microfilamente,

microtubuli, îmbrățișează capilarele glomerulare și se interdigitează în mod alternativ cu pedicelele care iau naștere din alte procese I; suprafața lor îndreptată spre spațiul Bowman este tapetată de **podocalixină**, o proteină bogată în acid sialic, care le menține organizarea și forma. **Spațiile (fantele) de filtrare** sunt spații elongate între pedicelele adiacente, de 25 nm, acoperite de diafragme fine, de circa 6 nm, dispuse ca punți peste spațiile de filtrare, alcătuite din material filamentos.

Glomerulul renal este compus dintr-o tufă de capilare care se extind în interiorul capsulei Bowman. În structura sa se pot diferenția următoarele elemente:

- **Celulele endoteliale** glomerulare formează stratul intern al peretelui capilar, prezintă o citoplasmă fină, mai groasă în dreptul nucleilor, unde sunt localizate majoritatea organitelor, prezintă fenestrații largi, de 60-90 nm diametru, fără diafragme; conțin canale de apă, sub formă de proteine transmembranare, de tipul aquaporinei 1 (AQP-1);
- **Membrana bazală** dintre podocite și celulele endoteliale este produsă atât de podocite cât și de celulele endoteliale, este groasă, de circa 0,15-0,5 μm , putând fi optim vizualizată în colorația PAS și conținând trei zone distincte:
 - **Lamina rara externa** este o zonă electronotransparentă, adiacentă epiteliului podocitar, conține fibronectină și matrice bogată în heparan-sulfat;
 - **Lamina densa** este o zonă mai groasă, electronodensă, intermediară, cu un material amorf, cu o rețea de collagen de tip IV, laminină și o matrice de heparan-sulfat încărcat negativ;
 - **Lamina rara interna** este electronotransparentă, adiacentă endoteliului capilar, conține fibronectină și o matrice bogată în heparan-sulfat.

După cum se observă, lipsește *lamina reticularis* prezentă în majoritatea membranelor bazale, fapt care se corelează cu absența țesutului conjunctiv la acest nivel.

- **Mezangiul** reprezintă un țesut interstițial localizat între capilarele glomerulare, fiind compus din celule mezangiale și matrice amorfă extra-celulară elaborată de acestea.
 - **Celulele mezangiale** reprezintă o populație pericit-like, cu prelungiri citoplasmice care pătrund printre celulele endoteliale în lumen; conțin receptori pentru Angiotensina II și pentru ANH; ele îndeplinesc următoarele funcții:
 - Suport structural pentru podocite, în situsurile unde MB lipsește sau este incompletă;
 - Fagocitoza moleculelor proteice mari și a detritusurilor care se pot acumula în timpul filtrării sau în condiții patologice pe membrana bazală;
 - Contractia, cu reducerea suprafeței de filtrare;
 - Sinteza și secreția de IL-1, PDGF, cu roluri în afecțiunile glomerulare.
 - **Matricea mezangială** susține capilarele glomerulare.

Bariera de filtrare renală prezintă următoarea structură:

- Endoteliul fenestrat al capilarelor glomerulare;
- Membrana bazală;
- Fantele de filtrare cu diafragme dintre pedicele.

Funcțiile îndeplinite de bariera renală sunt:

- Permitea trecerii apei, ionilor, moleculelor mici din sânge spre spațiul capsular, datorită diferențelor dintre presiunea hidrostatică sanguină (45 mm Hg), pe de o parte, și presiunea osmotică plasmatică (20 mm Hg) și presiunea osmotică a fluidului capsular (10 mm Hg), pe de altă parte; rezultă o diferență de 15 mm Hg;
- Împiedicarea trecerii proteinelor mari și/sau a majorității proteinelor încărcate electronegativ, prin:
 - *Laminele rare*, prin compoziția de heparan-sulfat, polianionic, împiedică trecerea proteinelor încărcate electronegativ în spațiul Bowman, realizând astfel o barieră ionică;

- *Lamina densa*, prin conținutul în collagen tip IV, acționează ca un filtru macromolecular selectiv împiedicând trecerea moleculelor proteice mari, de peste 69 000 Da, sau mai mari de 10 nm diametru în spațiul Bowman, realizând astfel o barieră fizică;
- Determină în final formarea unui ultrafiltrat de plasmă sanguină în spațiul Bowman, conținând cantități foarte reduse de albumină.

Tubul contort proximal este lung, fiind cel mai frecvent observat în labirint; este tapetat de un singur strat de celule epiteliale neregulate ca formă, cubico-prismatice, cu microvili proeminenți care realizează **marginea în perie** observabilă în preparatele de MO; aceasta determină dezorganizarea polului apical și imprimă un aspect neregulat lumenului. Pe suprafața microvililor se găsește un strat de glicocalix care conține ATP-aze, peptidaze și dizaharidaze. În incidențele secționale transversale, tubii prezintă 3-5 nucleoli centrali; în mod caracteristic prezintă canaliculi apicali, vezicule pinocitozice, vacuole, lizozomi, realizând **complexe endocitozice** cu rol în absorbția proteinelor mici; acestea sunt degradate în lizozomi, ajungând la stadiul de monomeri care suferă retur în circulație. Celulele vecine exprimă **interdigitații** evidente la nivelul fețelor laterale, astfel încât nu se pot delimita marginile celulare; acestea sunt bogate în pompe de Na^+ , sub formă de **$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP-aze}$** . Între celulele vecine se delimitează complexe joncționale strânse asociate cu *zonula adherens*. Celulele sunt bogate în mitocondrii elongate, dispuse în special la nivelul **labirintului bazal**, având rolul de a furniza energia necesară pentru transportul activ al ionilor de Na^+ în afara tubulilor, reprezentând celule tipice transportoare de ioni. Capilarele peritubulare sunt rare.

Tubii contorți proximali îndeplinesc următoarele funcții:

- Drenează spațiul Bowman la nivelul polului urinar;
- Reabsorb din filtratul glomerular, prin $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP-aze}$ toată glucoza, aminoacizii și proteinele mici, prin pinocitoză, mai mult de 80% din NaCl, apă (prin AQP-1)

(circa 150 l de fluid/zi), acid ascorbic, bicarbonat, fosfat și calciu;

- Schimbă H^+ din interstițiu cu ioni bicarbonat din filtrat;
- Secretă acizi organici (creatinină) și baze, substanțe străine (acid paraaminohipuric, penicilină, iodopiracet) în filtrat, proces denumit secreție tubulară;
- Permit trecerea de cantități reduse de albumină (greutate moleculară de aproximativ 70 000 Da).

Ansa Henle este o structură în „U”, compusă din :

- Ram descendent sau gros sau porțiunea dreaptă a tubului proximal sau *pars recta* are o lungime de circa 60 μm , fiind tapetat de epiteliu simplu cubic, cu margine în perie, similar tubului contort proximal; conține mitocondrii mai mici, dispersate, invaginări apicale mai rare și vezicule endocitozice, lizozomii fiind mai reduși numeric.
- Porțiunea subțire, are o lungime de 12 μm , fiind alcătuită din segment descendent, ansă și segmentul ascendent; epiteliul de tapetare este simplu pavimentos, cu microvili foarte scurți, nucleii fiind proeminenți în lumen.
În nefronii juxtamedulari (1/7 din nefroni) se disting cele trei porțiuni, ansele fiind foarte lungi. În nefronii corticali lipsesc porțiunile ascendente subțiri.
- Porțiunea ascendentă groasă sau porțiunea dreaptă a tubului distal este tapetată de un epiteliu cubic, cu rari microvili, cu nucleii apicali și cu labirint bazal.

Tubul contort distal este similar porțiunii ascendente groase a ansei Henle, fiind mai scurt, cu un lumen mai larg decât tubul contort proximal, nu prezintă margine în perie, celulele sunt mai mici, slab acidofile, nucleii mai numeroși pe suprafețele secționale, prezintă labirint bazal care atestă funcția transportoare de ioni. Funcțiile îndeplinite de tubul contort distal sunt de reabsorbție a Na^+ din filtrat și transportul activ al acestuia în interstițiul renal, proces stimulat de Aldosteron. De asemenea mai secretă: K^+ , amoniu (transformarea

amoniacului în amoniu care intră în ciclul ureei, realizând detoxifierea), H^+ în filtrat din interstițiu (cu efect de acidifiere a urinei) și reabsoarbe bicarbonatul.

Tubul distal se întoarce la corpusculul de origine, prezentând o asociere strânsă cu arteriola glomerulară aferentă și/sau eferentă; peretele suferă modificări care realizează Macula densa, parte a aparatului juxtaglomerular. **Aparatul juxtaglomerular** este localizat la polul vascular, fiind compus din:

- **Macula densa** realizată din celule înguste, strâns împachetate, dispuse în palisadă, cu nucleii alungiți, denși, cu aparat Golgi dispus bazal, apărând ca o pată densă în MO; au capacitatea de a monitoriza osmolaritatea (Cl^-) și volumul fluidului din tubul distal și a transmite informația la celulele juxtaglomerulare *via* joncțiuni gap dintre cele două tipuri de celule; stimulii determină contracția arteriolei aferente.
- **Celulele juxtaglomerulare** sunt celule musculare netede modificate, cu nucleii elipsoidali, exprimând caracteristici de celule secretante de proteine, cu granule de 10-40 nm, PAS pozitive, RER și aparat Golgi bine reprezentate; sunt localizate în peretele arteriolei aferente, câteva și în arteriolele eferente; sintetizează Renina (enzimă proteolitică) și o stochează în granule secretorii; în această zonă LEI dispore.
- **Celulele mezangiale extraglomerulare** sau **polkissen** sau **lacis** se găsesc între arteriola glomerulară aferentă și tubul distal învecinat, având aspect palid și rol de legătură.

Aparatul juxtaglomerular menține presiunea sanguină prin următoarele mecanisme:

- Scăderea volumului fluidului extracelular este probabil detectată de Macula densa care stimulează celulele juxtaglomerulare, cu eliberarea Reninei în fluxul sanguin.
- Renina acționează supra Angiotensinogenului din plasmă care e transformat în Angiotensina I;

Angiotensina I este convertită în capilarele pulmonare (prin ACE) în AT II, un vasoconstrictor care stimulează eliberarea de Aldosteron din corticosuprarrenală.

- Aldosteronul este un vasoconstrictor care stimulează celulele epiteliale ale tubului contort distal pentru absorbția ionilor de Na^+ , Cl^- și a apei, crescând volumul fluidului din compartimentul extracelular, determinând creșterea presiunii sanguine.

Tubulii de conectare sunt segmente scurte între tubul contort distal și tubul colector, în care drenează, fiind tapetate de două tipuri de celule:

- **Celule principale**, cu labirint bazal evident, cu rol în absorbția Na^+ din filtrat și a secreției de K^+ în filtrat;
- **Celule intercalate** cu multe vezicule apicale și mitocondrii, cu rol în absorbția K^+ din filtrat și secreția de H^+ în filtrat.

Tubulii colectori au origine embriologică diferită de restul structurilor renale, în mugurele ureteral (din canalul Wolff). Prezintă segmente atât în corticală cât și în medulară, converg spre tubi din ce în ce mai mari. După dispoziția lor le descriem următoarele caracteristici:

Tubulii colectori corticali, cu o lungime de circa 40 μm , se găsesc în razele medulare și în labirintul cortical, fiind tapetați de un epiteliu simplu cubic, cu limite celulare clare (datorită absenței interdigitațiilor laterale), cu două tipuri celulare:

- Celule principale sau clare cu nucleii rotunzi centrali, un cil central, câțiva microvili scurți, mitocondrii mici, sferice, canale de apă de tip AQP-2 reglate de ADH, la care se adaugă tipurile AQP-3 și AQP-4;
- Celule intercalate sau întunecate, mai rare, cu falduri sau micropli ale suprafeței apicale și numeroase vezicule citoplasmice apicale.

Tubulii colectori medulari se subdivid în două categorii:

- Externi, similari ca structură cu cei corticali;

- Interni, care conțin doar celule principale.

Tubii colectori sau **papilari** sau **ductele Bellini** sunt tubi colectori largi, cu diametru de 200-300 μm , realizați prin convergența tubulilor mai mici. Sunt tapetați de un epiteliu simplu compus din celule prismatice cu un singur cil central (celule clare), polul apical fiind rotunjit. Tubii colectori se varsă în *area cribrosa*, urina eliminându-se într-un calice minor prin 10-25 de mici deschideri.

Circulația sanguină renală

Circulația renală este foarte abundentă, apreciindu-se că 1200 ml/min traversează rinichi. Tot sângele trece prin rinichi la 4-5 min.

Circulația arterială

Artera renală intră prin hil și se ramifică dichotomic, în **artera anterioară** și respectiv **posterioară**; din acestea iau naștere **arterele interlobare** care sunt situate printre piramidele renale și care se vor ramifica în mai multe **arteriole arcuate** care prezintă traseu de-a lungul joncțiunii cortico-medulare, într-o direcție paralelă cu suprafața renală; acestea dau **arteriolele interlobulare** care intră în cortex și circulă printre razele medulare adiacente, delimitând câte un lobul renal; arteriolele interlobulare dau ramuri către interstițiu, în porțiunea profundă a capsulei renale; din arteriolele interlobulare provin și **arteriolele glomerulare aferente** care aprovizionează **capilarele glomerulare**, fiind drenate de **arteriolele eferente** care se asociază cu nefronii corticali și medii corticali; după ce părăsesc glomerulii dau naștere unei **rețele capilare peritubulare** care aprovizionează labirintul cortical. Din arteriolele eferente ale nefronilor juxtamedulari provin și **vasa recta**, cu dispoziție strâns asociată cu ansele Henle, cărora le oferă nutrimente și oxigen, având un rol critic în schimbul de electroliți; acestea au un traseu drept în medulară și papilele renale, fiind tapetate de endoteliu continuu; formează capilare și apoi ansele se întorc, endoteliul devine continuu și cresc în diametru către joncțiunea cortico-medulară (**venule recte**).

Circulația venoasă

Capilarele din *cortex corticis* și din capsulă sunt colectate de venele corticale superficiale sau **vene stelate** (configurație stelată la vizualizarea suprafeței renale). Venele profunde corticale drenează porțiunea profundă a cortexului în **vene interlobulare** apoi în **vene arcuate**, acestea în **vene intelobare**, apoi într-unul din ramurile **vene renale** care va ieși prin hilul renal.

Reglarea concentrației urinei

Reglarea concentrației urinei este evidentă în următoarele condiții:

- În cazul aportului crescut de apă se realizează excreția de urină hipotonă sau diluată, proces denumit diureză;
- În cazul unui necesar crescut de apă se realizează excreția de urină concentrată sau hipertonă, proces denumit antidiureză, proces aflat sub controlul hormonului ADH produs de sistemul hipotalamo-hipofizar.

Procesul de reglare a concentrației urinei se realizează în:

- Ansa Henle;
- *Vasa recta*;
- Tubii colectori.

Procesul implică realizarea unui sistem multiplu contracurent, influențat de gradientul de concentrație osmotică, crescând în interstițiul renal de la medulara externă către papilele renale; implică schimburi de ioni, apă între interstițiul renal și filtratul din ansa Henle.

Ansa descendentă Henle reprezintă locul în care filtratul izotonic venit din tubul contort proximal pierde apa către interstițiu și câștigă Na^+ , Cl^- , filtratul devenind hipertonic.

Ansa ascendentă groasă Henle nu permite pierderea apei deoarece această zonă este impermeabilă pentru apă; ionii Cl^- sunt transportați activ din filtrat în interstițiu și urmează cei de Na^+ , realizându-se astfel un gradient osmotic în interstițiul medulari externe; filtratul devine astfel hipoton.

În tubul contort distal are loc reabsorbția activă a Na^+ din filtrat ca răspuns la acțiunea Aldosteronului; pierderea apei, eliminarea K^+ , H^+ și amoniului determinând menținerea unei balanțe acido-bazice.

Tubii colectori reprezintă segmentul unde absența ADH determină impermeabilitatea la apă, cu excreția unei urine hipotone iar prezența ADH determină apariția unor canale pentru absorbția apei, cu permeabilitate la apă, absorbția acesteia și eliminarea unei urine hipertone.

Sistemul de schimburi contracurent se bazează pe schimbul pasiv de ioni și apă între interstițiul renal și sângele din *vasa recta*, asociate cu ansele Henle, pentru menținerea gradientului osmotic interstițial creat prin schimburi cu ansa Henle.

Efectul ureei facilitează producerea și menținerea unui gradient osmotic interstițial, mai ales în medulara internă; concentrația ureei crește progresiv în filtrat pe măsura pierderii apei din tubii colectori medulari, ceea ce determină o difuziune a ureei în interstițiu (osmolaritate interstițială). În cazul unei diete bogate în proteine crește ureea în filtrat, în interstițiu și crește abilitatea de a concentra urina.

Căile excretorii

Căile excretorii sunt reprezentate de:

- Calice minore;
- Calice majore;
- Bazinet;
- Ureter;
- Vezica urinară;
- Uretra.

Căile urinare sunt tapetate de trei tunici concentrice, care dinspre interior spre exterior sunt:

- Mucoasa, cu uroteliu (exceptând uretra) susținut de o *lamina propria*;
- Musculara alcătuită din mușchi netezi;
- Adventicea.

Ureterul prezintă o lungime de 24-34 cm și transportă urina de la bazinet la vezica urinară. Este tapetat de uroteliu mai gros, cu mai multe straturi decât la nivelul calicelor. Prezintă 2 straturi musculare: intern longitudinal, extern circular (în 2/3 superioare), la care se adaugă încă unul extern longitudinal (în 1/3 inferioară). Prin contracția musculareii se creează unde peristaltice care propagă urina.

Vezica urinară

Histogeneza vezicii urinare este duală:

- trigonul, delimitat între orificiile ureterale și orificiul uretral intern, cu aspect neted și grosime constantă își are originea în ductele mezonefrice embrionare;
- restul vezicii are originea în cloacă.

Vezica urinară prezintă o **mucoasă** cu **uroteliu** cu aspect diferit după starea de vacuitate/ relaxare și faza de plenitudine/ distensie. În stare de vacuitate uroteliul are 5-6 straturi, celulele superficiale sunt rotunde sau în dom, proeminente în lumen, conțin plăci la nivelul membranei luminală, cu un conținut bogat în cerebrozide, realizând o barieră osmotică, fiind separate prin benzi înguste de membrană subțire; în citoplasmă sunt prezente vezicule elipsoidale ca rezervor de plăci membranare; nucleii pot fi unici sau dubli, datorită poliploidiei celulare. În stare de plenitudine, apar 2 până la maxim 4 straturi celulare, celulele superficiale devin pavimentoase, suprafața luminală devine mai largă ca urmare a adității de vezicule în membrana apicală. *Lamina propria* e compusă din țesut conjunctiv fibro-elastic.

Musculara are trei straturi vizibile la gât, în rest având o dispunere plexiformă.

Adventicea înconjură organul, cu excepția porțiunii superioare care e acoperită de seroasa peritoneală. Sfincterul intern este realizat din stratul intern circular iar sfincterul extern este realizat din mușchi striat voluntar.

Inervația este realizată prin fibre simpatice care formează un plex în adventice, fibre parasimpatice (cu origine în S2-S4), realizând nervii pelvici splanhnici, cu stație ganglionară în ganglionii

din fascia musculară și fibre senzoriale implicate în realizarea reflexului de micțiune.

Uretra are două straturi musculare (intern longitudinal și extern circular).

Uretra masculină reprezintă și o componentă a aparatului genital (Capitolul 9).

Uretra feminină are doar 4-5 cm, fiind tapetată de epiteliu stratificat pavimentos cu zone de epiteliu pseudostratificat, poate conține glande mucoase în lamina propria, **glandele Skene**. **Glandele bulbo-uretrale (Cowper)** sunt glande tubulo-alveolare muco-secretante, alcătuite din ducte tapetate de epiteliu pseudostratificat cu arii de celule secretorii; acestea trec prin fascia inferioară a diafragmei urogenitale.

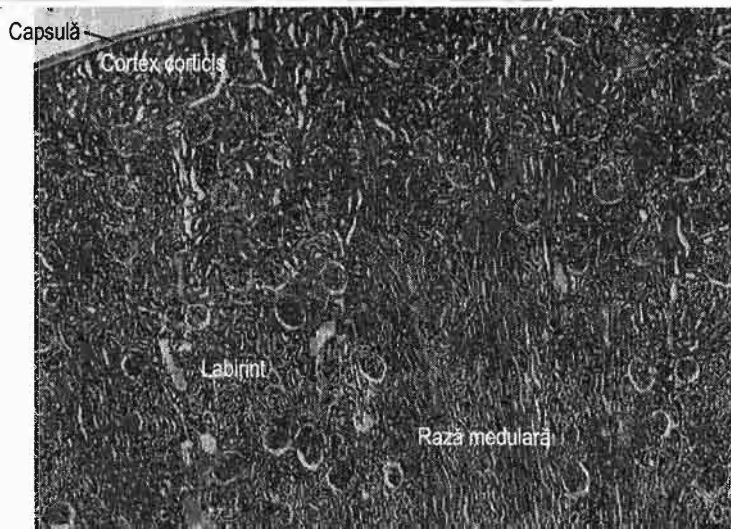


Fig. 7-1 Rinichi- structură generală

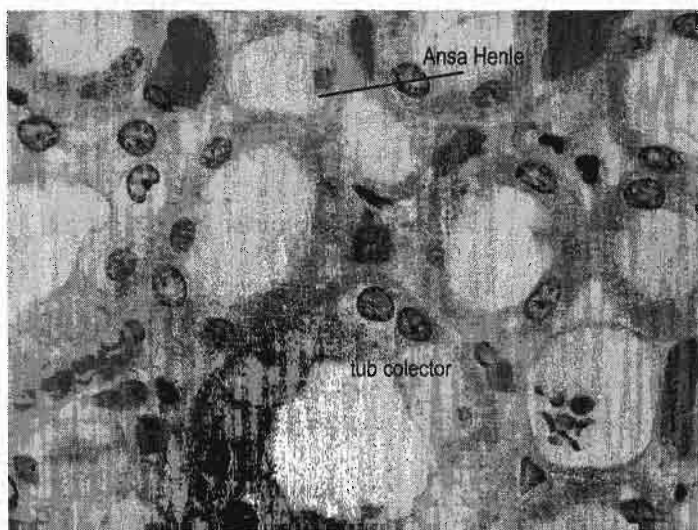


Fig. 7-2 Rinichi- medulara

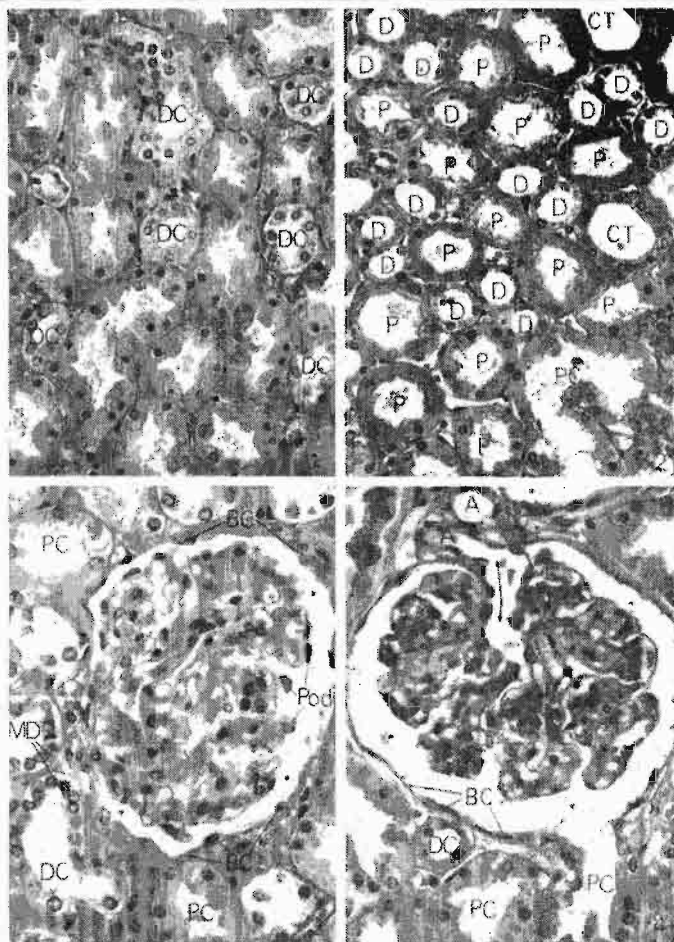


Fig. 7-3 Rinichi- corticală, corpusul renal, aparatul juxtaglomerular

DC-tub contort distal
PC-tub contort proximal
P-proximal
D-distal
CT-tubi colectorii

BC-foița parietală a capsulei Bowman
Pod-podocite (foița viscerală a capsulei Bowman)
MD-Macula densa
A-arteriole

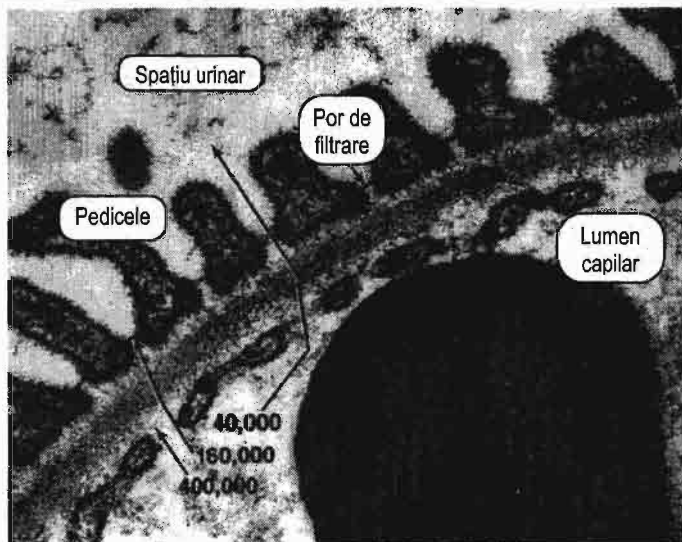


Fig. 7-4 Membrana bazală glomerulară (ME)

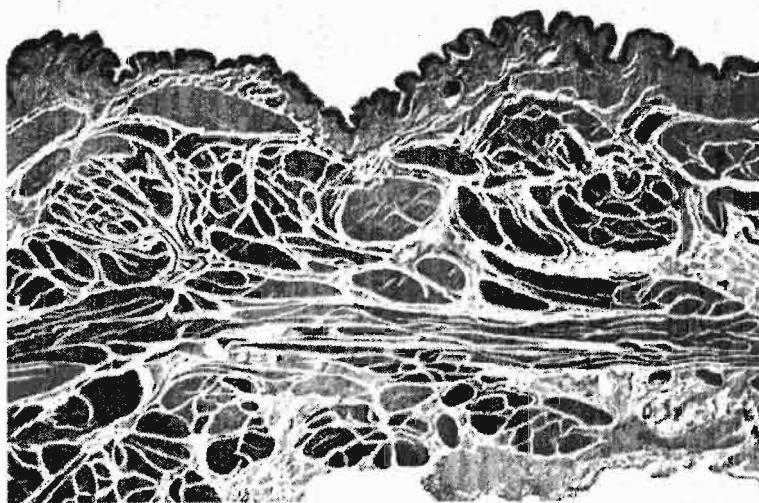


Fig. 7-5 Vezica urinară- structură de ansamblu

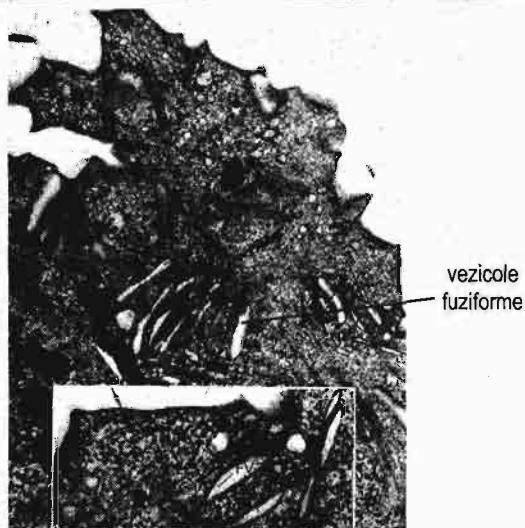


Fig. 7-6 Uroteliu (ME)

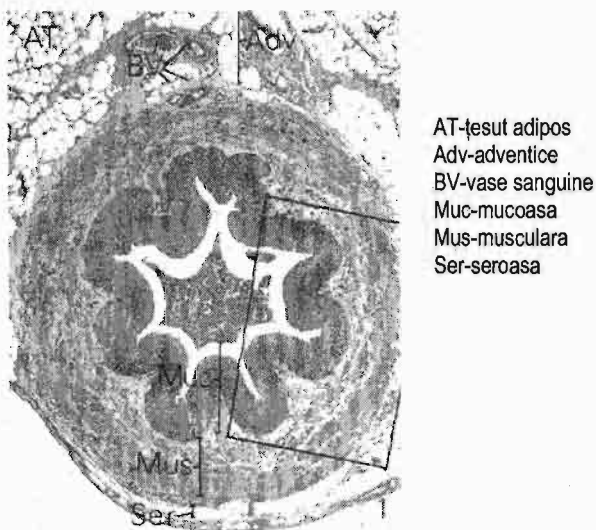


Fig. 7-7 Ureter-structură generală

APARATUL GENITAL FEMININ

Aparatul de reproducere sau genital feminin este compus din următoarele segmente:

- Ovar;
- Trompe uterine;
- Uter;
- Vagin;
- Organe genitale externe.

Deși nu aparțin aparatului genital, datorită modificărilor morfo-funcționale și a reglării aflate sub influența aceluiași factori, se pot adăuga ca obiect de studiu al acestui capitol și **Glandele mamare**.

Aceste organe suferă modificări importante la instalarea pubertății, inițiate de **menarhă** (aparitia ciclului menstrual, la vârsta de 9-14 ani). **Perioada fertilă** sau **de reproducere** prezintă cicluri menstruale lunare, cu o durată de 28-30 de zile, de la pubertate până la sfârșitul vieții reproductive, moment denumit **menopauză** sau **climacteriu** sau **climax** (la vârsta de 45-55 ani).

Histogeneză

Aparatul genital feminin își are originea în toate cele trei foițe embrionare. Majoritatea componentelor sale prezintă o origine **mezodermică**, celulele germinale au origine **endodermică** și componentele distale (vulva împreună cu epiteliul vaginal) au origine **ectodermică**.

Tractul genital feminin se dezvoltă în absența hormonilor produși de ovarul fetal și se diferențiază chiar în absența gonadelor. Doar în cazul întreruperii influenței regresive a MIS, diferențierea ductelor mülleriene se extinde cefalo-caudal pentru a forma trompele, uterul și vaginul.

La circa 3,3 săptămâni postovulator se formează tubulii pronefrici și ia naștere ductul pronefric (mezonefric) care crește caudal ca un cordon solid. În săptămâna a IV-a pronefrosul degenerează dar ductul mezonefric ajunge la cloacă. La începutul

cele de-a V-a săptămâni din viața embrionară, cloaca se divide în rect și sinusul urogenital. Epiteliul celomic se invaginează în mai multe puncte de pe suprafețele laterale ale creștelor urogenitale. Coalescența capetelor lor formează tubi pereche denumite **ductele mülleriene** sau **paramezonefrice**. Acestea se extind caudal în creștele urogenitale respective, utilizând ductul mezonefric (wolffian) ca pe un traseu de ghidaj. Lateral față de porțiunea cefalică a ductului mezonefric, ductele mülleriene se încrucișează caudal pentru a ajunge medial față de acestea când pătrund în pelvis.

În săptămâna a VI-a, ductele mülleriene apar ca deschideri tuneliforme de epiteliu celomic și gonadele indifferente proemină în celom. În săptămâna a VII-a, ductele mülleriene se găsesc la aproximativ $\frac{1}{2}$ distanței către sinusul urogenital.

La sfârșitul săptămânii a VIII-a, ductele müllerine se alungesc lângă sinusul urogenital și fuzionează, realizând o structură unică situată între ductele wolffiene, cu denumirea de **canal utero-vaginal comun**. Vârful ductului Müllerian ajunge în dreptul peretelui posterior al sinusului urogenital, între orificiile ductelor wolffiene. Punctul unde vârful ductelor mülleriene fuzionate ajung la peretele posterior al sinusului urogenital definesc situsul viitorului **introitus vaginal** sau **membrana himenală**.

Dacă testiculele (distincte anatomic din săptămâna a VII-a) produc MIS are loc regresia țesutului müllerian, rămânând doar structuri rudimentare în interiorul sistemului urogenital masculin în curs de maturare. Regresia mülleriană este completă până în ziua 77, după care țesutul müllerian nu mai este sensibil la MIS. Acțiunea sa este locală, inhibând dezvoltarea trompelor ipsilaterale.

La sfârșitul săptămânii a VIII-a, se termină stadiul „ambisexual” sau indiferent. Ovarul nu e încă diferențiat; se instalează activitatea 3-beta-OH-steroid-dehidrogenazei care convertește testosteronul în estradiol; ulterior hCG placentare controlează nivelul conversiei prin transformarea colesterolului în pregnenolon.

MIS reprezintă o glicoproteină mare produsă de celulele Sertoli precoce în timpul vieții fetale. Secreția sa în cantități semnificative se instalează la 56-62 de zile post-fertilizare. Gena care o codifică este situată pe cromosomul 19. Receptorul specific din țesutul müllerian

este localizat în celulele stromale. MIS este produs și la sexul feminin dar în cantități neglijabile. În absența sa, ductele mülleriene se dezvoltă pasiv către trompe, uter și vagin. Pentru blocarea dezvoltării uterului și vaginului este necesar ca ambele testicule să secrete cantități suficiente de MIS.

Celulele granuloase foliculare produc MIS după ce țesuturile cu origine în ductele mülleriene sunt complet dezvoltate și nu mai sunt susceptibile la efectele regresive ale MIS. Nivelele MIS cresc lent până la 10 ani când înregistrează un platou, nivelul fiind echivalent cu cel de la sexul masculin.

La tinere, MIS inhibă meioza ovocitelor din foliculii în curs de dezvoltare.

În tumorile cordoanelor sexuale ovariene, MIS este foarte crescut, reprezentând un marker de diagnostic și un indice de evaluare a eficienței terapiei.

Aproximativ în săptămâna a X-a, epiteliul sinusului urogenital mezodermic dintre orificiile ductelor wolffiene începe să prolifereze, ca răspuns la apozitia vârfului ductelor Mülleriene. Apare o coloană de celule scuamoase care formează placa vaginală care înlocuiește vârful ductului Müllerian din peretele sinusului urogenital. **Placa vaginală și ductele Mülleriene** sunt structurate precoce în al II-lea trimestru. Placa vaginală formează un epiteliu care va tapeta **vaginul**. Componenta stromală direcționează dezvoltarea epiteliului, prin interacțiuni stromale-epiteliale.

Musculatura netedă apare în săptămâna 18-20 și peretele uterin este bine dezvoltat până în săptămâna 24. **Peretele muscular vaginal, uterin și tubar** se dezvoltă doar în jurul ductelor Mülleriene, reminiscențele ductelor wolffiene rămânând externe.

Glandele cervicale apar în săptămâna a 15-a. **Glandele endometriale** rudimentare apar la 19 săptămâni și se dezvoltă formând endometrul până la termen.

În formarea **organelor genitale externe (OGE)**, evenimentele se succed încă din săptămâna a IV-a în stroma mezodermică situată imediat lateral și ventral față de placa cloacală. Ventral față de aceasta, stroma produce proeminențe pereche de ectoderm care fuzionează pentru a realiza **tuberculul genital**. Imediat lateral față de

placa cloacală, de fiecare parte, două falduri paralele se dezvoltă prin același mecanism. Faldul genital medial este destinat să devină **labia minoră**. Faldul lateral (labio-scrotal) devine **labia majoră**.

Faldurile labio-scrotale se extind cranial în jurul tuberculului genital și fuzionează cu cel de partea opusă pentru a forma **muntele pubian**.

La sfârșitul săptămânii a VI-a, septul uro-rectal fuzionează cu placa cloacală, divizând structura în membrana anală situată posterior și membrana urogenitală situată ventral. Faldurile laterale sunt distribuite primar în relație cu membrana urogenitală. La ambele sexe, faldurile laterale se unesc de-a lungul liniei mediene, în fața anusului.

Pe măsură ce OGE feminine se diferențiază, apare evidentă absența fuziunii faldurilor urogenitale. Începând din săptămâna a XV-a, în condițiile unui mediu cu deficit androgenic (un exces relativ de estrogeni) se dezvoltă OGE feminine. Androgenii prezintă un rol pozitiv dar în exces determină virilizarea unui fetus de sex feminin. În mod contrar, un nivel crescut de estrogeni circulanți nu au nici un efect asupra feților de sex masculin.

Tuberculul genital se transformă în **clitoris**. Dacă androgenii nu prezintă nivele ridicate până după săptămâna a XX-a (moment în care OGE s-au format complet), singurul efect virilizant este un clitoris mărit.

Dihidrotestosteronul (DHT) este androgenul activ, derivat din testosteron prin acțiunea 5-alfa-reductazei, care inițiază masculinizarea OGE. Deficite enzimatice reduse și sensibilitatea mai redusă la hormonii androgeni pot determina persistența sinusului urogenital (deschiderea vaginală în uretră).

Sinusul urogenital se lărgeste pe măsură ce embrionul crește, devenind **vestibulul** OGE. Consecutiv, vestibulul este tapetat, exceptând o parte variabilă anterior de orificiul uretral, de epiteliu endodermic al sinusului urogenital care este particular morfologic și funcțional, prin responsivitatea la steroizii sexuali.

OVARELE

Ovarele prezintă o formă de migdală, cu dimensiuni de 3/ 1,5/ 1 cm. Ovarele sunt atașate la suprafața posterioară a ligamentului larg printr-un fald de peritoneu, denumit *mesoovarium* (mezoovar). Polul său superior este atașat la peretele pelvin prin ligamentul suspensor ovarian care conține structuri vasculare și nervoase. Polul său inferior este atașat la uter prin ligamentul ovarian, ca o reminiscență a gubernaculumului (cordon embrionar fibros care atașa gonada la planșeul pelvin).

Ovarele sunt tapetate de un epiteliu simplu cubico-pavimentos, fals denumit **epiteliu germinal** (se considera că din acesta derivă foliculii ovarieni dar de fapt reprezintă un mezotelium).

Tunica albugineea reprezintă un țesut conjunctiv dens semiordonat dispus sub epiteliul germinal, cu o culoare albicioasă macroscopic.

Parenchimul ovarian este imprecis delimitat într-o zonă periferică denumită **cortex**, o zonă centrală denumită **medulară** și un **hil**.

CORTICALA

Cortexul conține foliculi ovarieni în diferite stadii de evoluție și involuție și o stromă realizată de țesut conjunctiv bogată în fibroblaste și rare fibre musculare netede, cu receptori pentru hormoni. Foliculii sunt în număr de aproximativ 400000 la adult, din care se dezvoltă circa 400- 450 de ovule.

Foliculii primordiali sunt dispuși imediat sub albuginee, conțin un ovocit I, rotund, cu diametrul de 25 μm, fiind înconjurat de un strat de celule foliculare aplatizate, denumite celule foliculare.

- **Ovocitul** prezintă un nucleu mare, excentric, vezicular, cu un nucleol evident; organele, reprezentate de numeroase complexe Golgi, mitocondrii, RER, lamele anulare sunt grupate în jurul nucleului realizând corpul lui Balbiani. Ovocitul este oprit în diplotenul profazei I meioze în timpul vieții fetale și rămâne de-a

lungul unei perioade variabile (până la zeci de ani) în această fază, de unde apare și pericolul apariției unor anomalii genetice prin non-disjuncție, cum ar fi trisomia 21 (Sindromul Down).

- **Celulele foliculare** sunt atașate prin desmozomi și sunt separate de stroma înconjurătoare printr-o MB.

Foliculii în curs de dezvoltare

Foliculii primari sunt situați ceva mai profund în cortex, nu sunt dependenți de FSH pentru dezvoltare și sunt subdivizați în două substadii:

- **Stadiu incipient (unilaminar)** conținând:

- Ovocitul I mai mare, cu organite bine dezvoltate: numeroase complexe Golgi, mitocondrii, RER; lamele anulare dispuse difuz în citoplasmă; nucleul devine vezicular, mai mare, mai excentric, realizând vezicula germinală;
- Un strat de celule foliculare cubice care sunt separate de stroma adiacentă printr-o membrană bazală evidentă - **membrana Slavjanski**;
- Un strat amorf, situat între celulele foliculare și ovocit, fiind produs de ambele tipuri de celule, denumit **zona pellucida**; în această membrană proemină filipodii ale celulelor foliculare și microvili ai ovocitului, realizând joncțiuni gap. *plasmalema*

- **Stadiu avansat (multilaminar)** care conține:

- Ovocitul I care conține **granule corticale** (proteaze cu rol în fertilizare);
- Celulele foliculare proliferate pe mai multe straturi, având caracteristici secretorii, ceea ce le conferă denumirea de **celule granuloase**;
- membrana Slavjanski;
- zona pellucida mai evidentă;
- stroma din jurul foliculului devine mai condensată realizând **teaca foliculului**.

Foliculii secundari (antrali) sunt situați cel mai profund în cortex și prezintă următoarele componente:

- Ovocitul I mai mare, cu filipodii extinse în zona pellucida; ovocitul ajunge la dezvoltarea sa maximă care este stopată de către **OMI** ("oocyte maturation inhibitor"- inhibitorul maturării ovocitare), proteină produsă de către celulele granulose și eliminată în fluidul folicular;
- Zona pellucida groasă;
- Celulele granulose care stabilesc joncțiuni gap între ele și cu membrana ovocitului și extind microvili spre zona pellucida; celulele sunt dependente de **FSH** care le stimulează pentru a converti **androgenii** produși de celulele tecii interne în **estrogeni** (datorită unei enzime denumită **aromatază**) și pentru producerea receptorilor plasmalemi pentru **LH**; alături de FSH, celulele granulose mai sunt influențate de factori de creștere (EGF, IGF-1) și de prezența ionilor de Ca^{2+} ;
- Celule granulose produc un fluid denumit **lichid folicular**, observabil inițial sub forma unor mici pete de material eozinofil- **corpui Call-Exner** (conțin acid hialuronic și proteoglicani), și care cresc ulterior, cu tendința la coalescență, formând o cavitate sau **antrum folicular**; lichidul folicular reprezintă un transudat plasmatic, bogat în glicozaminoglicani, proteine, inclusiv proteine care cuplează steroizii și hormoni steroizi (Progesteron, Androgeni și Estrogeni); antrumul determină deplasarea ovocitului spre unul din polii foliculari;
- Membrana Slavjanski delimitează celulele granulose;
- Teaca devine compusă dintr-o zonă internă (**teaca internă**), cu celule tipic secretante de steroizi (androstendion), cu numeroase vase capilare interpușe și o zonă externă fibroasă (**teaca externă**).

Foliculul matur, terțiar sau de Graaf are aspectul unei vezicule transparente care proemină pe suprafața ovarului, având diametrul de circa 2,5 cm; reprezintă foliculul privilegiat, selectat din

rândul foliculilor secundari în vederea ovulației. În structura sa apar următoarele componente:

- Ovocitul I care rămâne la dimensiunile din stadiul precedent;
- Zona pellucida evidentă;
- Primul strat de celulele granuloase care înconjură ovocitul devin prismatice, fiind dispuse radier în jurul acestuia, denumite cu termenul de ***corona radiata***;
- Celulele granuloase dispuse în afara coroanei radiate ancorează ovocitul la peretele foliculului, creând ***cumulus oophorus*** sau ***cumulus proliger***; în interiorul său apar spații cu lichid folicular;
- **antrumul folicular** devine foarte mare, plin cu lichid folicular, fiind înconjurat de 3-5 straturi de celule granuloase care formează **granuloasa parietală** sau **membrana granuloasă**;
- Membrana Slavjanski delimitează totalitatea celulelor granuloase;
- **teaca internă** ajunge la dezvoltarea maximă, continuând producerea de androgeni; alături de celulele secretante de steroizi mai apar un tip de celule, **celulele K**, cu dimensiuni mai reduse, cu nucleu mai mici, rotunzi, hiperchromi, cu citoplasme acidofile, care elaborează **progesteron** preovulator;
- **teaca externă** conține câteva celule musculare netede și vase abundente.

OVULAȚIA

Ovulația este determinată de cascada hormonului LH care inițiază următoarele evenimente:

- completarea I diviziuni meiotice a ovocitului, cu formarea ovocitului II și a primului corpuscul polar; inițierea celei de-a II- a diviziuni meiotice a ovocitului II, cu blocarea sa în metafază;
- edem local, cu eliberarea de PG, histamină, vasopresină, collagenază;

- celulele granuloase produc o cantitate crescută de acid hialuronic;
- depunerea de glicozaminoglicani între complexul ovocit-cumulus și stratul granulos;
- scăderea nivelului receptorilor pentru LH, având drept consecință lipsa producerii de estrogeni;
- plasminogenul activat determină un proces de proteoliză enzimatică a peretelui folicular;
- foliculul terțiar și țesutul ovarian supradiacent se rup într-o zonă denumită *stigma (maculla pellucida)* (porțiune ușor proeminentă și transparentă la vizualizarea suprafeței ovariene, datorită întreruperii vascularizației la acest nivel); ruperea este posibilă datorită degradării collagenului, ischemiei, morții celulelor supradiacente, creșterea cantității și presiunii fluidului antral, contracției fibrelor musculare netede din teaca externă și din stroma din jurul foliculului respectiv, sub stimul prostaglandinic;
- ovocitul II, împreună cu zona pellucida și coroana radiată, părăsesc foliculul rupt și vor fi preluate de fimbrile tubare;
- dacă are loc fertilizarea (în ampula tubară), ovulul va migra în 5 zile la nivelul uterului;
- dacă nu are loc fertilizarea, ovulul degenerază în 24 de ore și va fi fagocitat.

CORPUL GALBEN (CORPUL PROGESTATIV)

Corpul galben se formează din resturile foliculului graafian care suferă un colaps postovulator, de unde reține forma faldată, urmat de un proces de proliferare, ajungând la dimensiuni remarcabile, proces guvernat de hormonii grupați sub genericul Luteotropine. **Luteotropinele** sunt de două mari tipuri:

- **endocrine:** hCG, LH, Prl, Insulină;
- **paracrine:** estrogeni, IGF-I, IGF-II.

Corpul progestativ poate fi considerat o glandă endocrină temporară puternic vascularizată, dependentă de LH. Corpul galben se menține 10-14 zile, fiind denumit **Corp galben de menstruație**,

în cazul în care nu se realizează fertilizarea dar se menține circa 3 luni, secretând hCG, fiind denumit **Corp galben de graviditate** sau **Corp galben de sarcină**, ajungând la un diametru de 5 cm, rolul său fiind ulterior preluat de placenta.

Corpul progestativ este denumit inițial **Corp galben hemoragic**, datorită acumulării în interiorul său de sânge datorită ruperii vaselor din teaca foliculului respectiv și a disocierii țesuturilor ovariene supradiacente, formând un coagul. Ulterior, coagulul se va organiza conjunctiv, macrofagele fagocitând resturile celulare, realizând **Corpul galben organizat conjunctiv**. Progesteronul produs de Corpul galben va determina prin feed back negativ scăderea secreției de LH. Vasele tecii foliculare proliferază în interior, realizând o rețea vasculară.

Structura sa reiterează componentele foliculului terțiar de origine:

- la exterior prezintă teaca externă;
- celulele componente sunt de 2 tipuri:
 - **celule luteale granuloase** (celule granuloase modificate) care reprezintă cam 80% din totalul celulelor, sunt mari (cam 30 μm diametru), palide, cu REN, RER, mitocondrii, complexe Golgi, picături lipidice, **pigment de lipocrom** care determină tenta galbenă observabilă pe piesele de rezecție; sintetizează **Progesteron** (împiedică dezvoltarea unor noi foliculi și inhibă ovulația) și au capacitatea de a converti androgenii sintetizați de celulele tecale în **estrogeni**;
 - **celule luteale tecale** (celulele tecii interne modificate), mici (15 μm diametru), concentrate mai ales la periferia corpului galben și de-a lungul faldurilor sale, mai intens colorate, produc Progesteron, androgeni și cantități reduse de estrogeni.

CORPUL ALBICANS

Corpul albicans se constituie ca resturi de corp galben degenerat prin autoliză, urmată de fagocitoza resturilor de către macrofagele stromale. Corpul albicans se observă ca cicatrici pe suprafața

ovarului, deplasându-se treptat spre medulară, unde vor fi ulterior fagocitați.

Corpul albicans conține septuri de nucleu piknotici, ca reminiscență a cordoanelor de celule luteale granuloase și un material hialin abundent, cu tentă albă macroscopic și alb-roz microscopic, în HE.

FOLICULII ATREZICI

Atrezia foliculară reprezintă procesul de degenerare necesar datorită excesului de foliculi. La făt sunt circa 5 milioane și se reduc numeric la circa 600000-800000 la naștere, printr-un proces de degenerare, care se instalează din luna a V-a a vieții fetale.

Procesul de atrezie are loc în toate fazele evoluției foliculilor ovarieni, fiind accentuat temporal postnatal, la pubertate, postgraviditate și perimenopauză.

Procesul de atrezie foliculară este inițiat de lipsa unei proteine, denumită **proteina inhibitorie a apoptozei neurale (NAIP)**, a cărei producere la nivel folicular este indusă de gonadotropine.

Procesul de atrezie se desfășoară în mod diferit după stadiul folicular în care este inițiat, astfel:

- foliculii primordiali atrezici sunt înlocuiți de stroma înconjurătoare;
- foliculii în curs de dezvoltare atrezici mențin o perioadă mai îndelungată **zona pellucida** dar care, în absența ovocitului (autolizat) va deveni ratatinată, curbă, uneori cu aspect de pișcot;
- foliculii secundari restanți, prezintă inițial încetarea mitozelor, modificări piknotice în celulele granuloase (datorită apoptozei și expresiei endonucleazelor), urmate de detașarea acestora de pe MB, putând fi observate în interiorul lichidului folicular; neutrofilele și macrofagele invadează granulosa; celulele tecii interne se hipertrofiază; are loc colapsul foliculului, cu invazia de către țesutul conjunctiv; ulterior se remarcă și apariția unei hialinizări și îngroșări a membranei Slavjanski care persistă sub forma unei **membrane vitroase**.

GLANDA INTERSTIȚIALĂ

Apariția glandei interstițiale ovariene se datorează persistenței celulelor tecale, la degenerarea foliculară sau a corpului galben. Celulele componente prezintă o dispoziție coordonală, având capilare interpuse între cordoane, în mod similar organizării generale a majorității glandelor endocrine. Funcțional, prezintă capacitatea de a produce steroizi, cel mai probabil **androgeni**.

MEDULARA

Medulara ovariană conține vase sanguine largi, arterele având un traseu helicoidal- **artere helicine**, limfatice, nervi într-o stromă de țesut conjunctiv lax.

HILUL

Hilul ovarian reprezintă ruta vaselor sanguine, limfaticelor și nervilor care penetrează și respectiv părăsesc ovarul, fiind continuu cu medulara. Adicional, medulara și hilul conțin:

- vestigii embrionare ale ductului wolffian, sub formă de tubuli neregulați tapetați de epiteliu aplatizat sau cubic- *rete ovarii*;
- celule ale hilului sau **celule hilare**, similare celulelor Leydig testiculare, conținând cristale Reinke, funcțional având capacitatea de a produce **androgeni**.

REGLAREA HORMONALĂ A FUNCȚIEI OVARIENE

Controlul maturării foliculare și al ovulației se realizează cu participarea următorilor hormoni:

- **GnRH** hipotalamici stimulează celulele **FSH** și **LH** hipofizare;
- FSH stimulează creșterea, dezvoltarea foliculilor ovarieni și apariția receptorilor pentru LH pe celulele granuloase;
- Teaca internă a foliculilor produce **androgeni** care sunt convertiți de o enzimă denumită **aromatază**, produsă de celulele granuloase, în **estrogeni**;

- Celulele granuloase produc **Inhibină**, **Foliculostatină** și **Activină** care determină, prin feed back negativ, inhibarea producerii de FSH, la nivel hipofizar;
- Creșterea nivelului estrogenilor în preajma zilei a 14-a determină printr-o inter-relație hormonală cascada LH;
- LH determină completarea I meioze și intrarea în cea de-a II-a meioză, cu oprirea în metafază, inițiază ovulația și promovează formarea corpului galben;
- Corpul galben secretă **Progesteron** care stimulează dezvoltarea endometrului, estrogeni și **Relaxină** care stimulează parturiția;
- Progesteronul și estrogenii, prin feed back negativ, determină scăderea GnRH și a LH;
- În absența gravidității, datorită absenței LH și a hCG se produce atrofia corpului galben, cu scăderea cantității de estrogeni și progesteron, ceea ce conduce la reluarea ciclului ovarian.

TROMPELE UTERINE

Trompele uterine (Salpinge) reprezintă structuri musculare tubulare, cu o lungime de circa 10-12 cm, având patru regiuni anatomice și histologice, fiind caracterizate prin variabilitatea proporțiilor dintre țesutul muscular/epitelial și gradul de plicaturare al mucoasei:

- **infundibulum** (cu capetele franjurate- **fimbrii**; unele din acestea pot deveni aderente la ovarul ipsilateral);
- **ampula** (zonă dilatată, cu perete subțire, situsul fiziologic al fertilizării);
- **istm** (zonă îngustă, cu perete gros);
- porțiunea **intramurală** sau **interstițială** (traversează peretele uterin).

Ca structură histologică, se pot diferenția trei straturi concentrice ale peretelui: mucoasa, musculara și seroasa.

Mucoasa prezintă falduri longitudinale, mai evidente la nivel amputar, fiind alcătuită din următoarele componente:

- **Epiteliu simplu prismatic** cu trei tipuri de celule, ca stadii de diferențiere a unui singur tip celular:
- **Celule secretorii**, conținând RER abundent, complexe Golgi bine dezvoltate, granule secretorii apicale, producând un fluid apos, bogat în nutrimente pentru embrion în perioada peri-implantatorie și determinând capacitatea spermatozoizilor; fluidul conține ioni de potasiu și clor, proteine serice, inclusiv imunoglobuline; aceste celule sunt mai numeroase în porțiunea tubară din vecinătatea corpului uterin, reprezentând circa 75% din populația celulară din această regiune și în partea a II-a a ciclului ovarian, funcția secretorie fiind stimulată de Progesteron;
- **Celule ciliate**, cu bătaia ciliară spre lumenul uterin, facilitând transportul produsului de concepție către uter (deși probabil peristaltismul stratului muscular deține un rol mai important) și un efect mai redus în imprimarea unei direcții opuse spermatozoizilor; celulele sunt mai numeroase în porțiunea situată în vecinătatea ovarului respectiv, unde formează majoritatea populației celulare epiteliale (circa 60-80%) și în prima parte a ciclului ovarian, epiteliul atingând maximum de înălțime și al densității ciliare în momentul ovulației, estrogenii stimulând ciliogeneza;
- **Celule de regenerare**, cu înălțime mai redusă, care asigură înnoirea populațiilor celulare mature.
- **Lamina propria** compusă din țesut conjunctiv lax cu numeroase fibre de reticulină, fibroblaste, mastocite și limfocite.

Musculara asigură, prin contracții peristaltice, deplasarea embrionului către uter, fiind compusă din:

- **Strat circular intern** slab delimitat;
- **Strat longitudinal extern.**

În realitate, cele două straturi se diferențiază doar prin gradul de laxitate al spiralelor musculare dispuse concentric în jurul lumenului: spiralare strânsă intern și mai laxă extern. În vecinătatea corpului uterin, musculara este suplimentată cu un al treilea strat.

Seroasa este compusă din epiteliu simplu pavimentos și țesut conjunctiv subdiacent.

Patologie

Sarcina ectopică tubară se produce ocazional, când ovulul fertilizat este reținut în lumenul tubar, unde se implantează, proces urmat de o dezvoltare parțială a embrionului și a placentei. Penetrarea țesutului vascular placentar în peretele subțire tubar determină perforația acestuia, cu hemoragie intraluminală (hemosalpinx) și intraperitoneală (manifestată prin abdomen acut chirurgical și în cazuri severe prin șoc hemoragic).

Salpingitele acute și cronice se datorează infecției bacteriene tubare (de exemplu cu *Gonococcus*) determinând o inflamație acută a faldurilor papilare, a peretelui muscular și instalarea piosalpinxului. Infecțiile pot persista, cu formarea de abcese, inflamații cronice sau se pot vindeca cu cicatrizare, caz în care lumenul devine blocat sau distorsionat, constituind un factor predispozant pentru producerea unei sarcini ectopice tubare.

CORPUL UTERIN

Uterul este localizat între rect (posterior) și vezica urinară (anterior), fiind susținut de **ligamentul rotund** și de cel **utero-ovarian** și acoperit de peritoneul pelvin.

Corpul uterin este divizat în următoarele componente: **fundus**, **corp** și **istm**.

Structura histologică a peretelui uterin constă din trei straturi, care, de la interior spre exterior, sunt: endometrul, miometrul și perimetrul (seroasa).

Histogeneza corpului uterin

Endometrul și miometrul prezintă origine **mezodermică**, ambele formându-se secundar fuziunii ductelor mülleriene, în săptămâna 8-9 postovulator. În săptămâna 20 de gestație, endometrul apare compus

dintr-un singur strat de epiteliu prismatic, susținut de un strat gros de stromă fibroblastică; epiteliul de suprafață se invaginează în stroma subdiacentă formând un strat glandular care se extinde către miometru.

Aspecte macroscopice

La naștere, uterul măsoară aproximativ 4 cm lungime, cea mai mare parte fiind formată din colul uterin; suprafața endometrului și glandele endometriale sunt tapetate de un epiteliu cubic, lipsit de modificări proliferative sau secretorii, fiind din acest punct de vedere similar endometrului menopauzal sau al femeilor castrate; mucoasa endometrială are o grosime $< 0,5$ mm.

În perioada pre-pubertară, mucoasa endometrială rămâne inactivă, colul rămânând porțiunea predominantă a uterului.

În timpul vieții reproductive, mărimea și greutatea uterului variază după nivelul parității. Astfel, la nulipare, uterul are circa 8 cm lungime, 5 cm lățime la nivelul fundusului și circa 2,5 cm grosime, greutatea sa fiind cuprinsă între 40-100 g. La multipare (≥ 4 nașteri), uterul ajunge la dimensiuni de 10-12/ 5-7/ 2,5-3,5 cm și cântărește până la 250 g.

Mucoasa uterină sau endometrul

Endometrul este alcătuit din următoarele componente:

- **epiteliu simplu prismatic de tapetare** cu celule secretorii și celule ciliate;
- glande tubulare simple, **glandele endometriale** ca înfundări ale epiteliului tapetare,
- **stromă** asemănătoare țesutului mezenchimal, conținând celule stelate, numeroase fibre reticulare, macrofage, leucocite și substanță fundamentală abundentă; datorită aspectului bogat celularizat din perioada secretorie avansată, cu celule predeciduale, era denumit tradițional și „corion citogen”;
- **două straturi morfo-funcționale**:
 - **stratul funcțional** este gros, superficial, se elimină și se regenerează lunar datorită modificărilor hormonale;
 - **stratul bazal/ regenerativ** este situat profund, este prezervat în timpul menstruației, prezintă glande

endometriale, a căror celule bazale constituie sursa de re-epitelizare a endometrului, după eliminarea stratului funcțional.

Postmenopauzal, endometrul reia aspectul din perioada fetală și neonatală, fiind subțire, cu relativ rare glande, tapetate de epiteliu cubic, lipsite de activitate proliferativă sau secretorie.

Vascularizația

Mucoasa endometrială este bogat vascularizată. Originea vaselor este în **arterele radiale** ale miometrului subdiacent (ramuri ale **arterelor arcuate**, ca ramificări ale **arterelor uterine**). Arterele radiale penetrează endometrul la intervale regulate și dau naștere **arterelor bazale** (drepte); acestea se divid în **ramuri orizontale** și **verticale**; ramurile orizontale irigă stratul bazal, iar cele verticale irigă stratul funcțional.

Vasce endometriale din stratul funcțional se numesc, datorită formei lor, **arteriole spirale** sau spiralate; dezvoltarea lor, ramificarea lor abundentă spre suprafață, legătura lor cu sistemul precapilar subepitelial ca și extrema lor spiralare în timpul ciclului menstrual sunt influențate de hormonii steroizi ovarieni și posibil și de prostaglandine.

Histologic, aspectul particular al vaselor se caracterizează prin lipsa limitantei elastice interne subendoteliale a arterelor care irigă endometrul, cu excepția stratului bazal și a miometrului.

Venele și limfaticele sunt strâns asociate arterelor endometriale și glandelor; limfaticele uterine colectează dinspre plexul uterin subseros către limfoganglionii pelvini și aortici.

Influențe hormonale asupra ciclului endometrial

Ciclul endometrial cuprinde o serie de evenimente morfologice și fiziologice caracterizate prin proliferarea, diferențierea secretorie, degenerarea și regenerarea mucoasei uterine. Aceste modificări sunt controlate prin eliberarea ciclică a hormonilor ovarieni: **estradiol (E₂)** și **progesteron (P)**.

Endometrul reprezintă un indicator foarte sensibil al axei hipotalamo-hipofizo-ovariene și servește determinării prezenței

ovulației la pacientele infertile. Hormonii steroizi controlează celulele endometriale epiteliale, stromale și endoteliale, acțiunea lor fiind mediată de receptorii specifici: E_2R , PR.

Receptorii steroizi sunt proteine concentrate în nucleii celulelor endometriale, având afinitate ridicată pentru cuplarea acestora. Deoarece sunt liganzi specifici pentru hormonii steroizi sexuali, un anumit R poate prezenta o afinitate ridicată pentru o clasă strâns înrudită de hormoni și aceeași clasă poate fi competitivă pentru situsurile de cuplare. De exemplu E_2R cuplează nu doar E_2 ci și **estrona (E_1)**, ca și estrogenii sintetici, cum ar fi **dietilsilbestrolul (DES)**.

Studii recente sugerează că acțiunea mitogenă a E_2 este mediată indirect (paracrin) de un factor de creștere polipeptidic: **EGF** (factorul epidermic de creștere). EGF promovează tranziția celulei din faza G0 în faza G1 a ciclului celular. Celulele endometriale și stromale prezintă R pentru EGF și ARNm pentru EGF. Se pare că reglarea EGFR este realizată de secreția de estradiol și progesteron, realizându-se un control autocrin. EGF singur nu influențează proliferarea celulară dar, în combinație cu E_2 determină creșterea moderată a glandelor dar nu și a numărului de celule stromale.

Dinamica remodelării endometriale rezultă dintr-o balanță delicată între proliferare și apoptoză în subpopulațiile celulare specifice de celule stromale și glandulare, proces care probabil este modulat de hormonii steroizi. Un aspect scalariform al clivării ADN caracteristic apoptozei este observabil în faza secretorie avansată, menstruală și incipient proliferativă. Majoritatea celulelor apoptotice sunt elemente glandulare ale bazalei și acestea devin mai numeroase în timpul menstruației. Efectul apoptotic al hormonilor steroizi este probabil mediat printr-o rețea complexă de inhibitori și inițiatori. Progestinele scad nivelul secreției endometriale a bcl-2 (inhibitor al apoptozei), proces inversat în administrarea antiprogestinelor. Progestinele pot de asemenea promova apoptoza prin nivele crescute ale genei inductoare a apoptozei- BAK.

Concentrațiile E_2R și PR în endometrul normal variază în timpul ciclului menstrual după nivelul fluctuant plasmatic al E_2 și P; cele mai mari valori ale concentrației E_2R apar în timpul fazei medii

proliferative (ziua 8-10) și corespund cu nivelele plasmatice crescute ale E_2 din timpul fazei preovulatorii și postovulatorii inițiale. E_2 promovează sinteza E_2R și a PR, pe când P inhibă sinteza E_2R .

Mecanismul de acțiune al complexului hormon steroid sexual-R din celulele țintă include următorii pași majori:

- Moleculele steroidice circulante și necuplate la moleculele de hormoni steroizi sunt preluate din membrana citoplasmatică, probabil prin receptori citoplasmatici;
- Moleculele hormonale intră în nucleu care conțin circa 90-95% din receptori celulari;
- Moleculele de hormoni induc intranuclear conversia formei inactive (nefuncționale) 4S a R către cea activă 5S;
- Receptorul 5S se cuplează la genele acceptoare din nucleu și influențează expresia genică, prin stimularea ARN polimerazei și astfel transcripția ARNm;
- ARNm nou format este transportat către citoplasmă unde este transferat în proteine, incluzând enzime anabolice și catabolice ca și noi receptori, determinând înnoirea R.

Conform acestui concept, efectul semnificativ al hormonilor sexuali este activarea intranucleară a R care inițiază o secvență de evenimente conducând la modificări ale funcțiilor fiziologice ale celulei țintă.

Morfologia și fiziologia endometrului normal

Modificările morfologice ciclice endometriale sunt importante pentru stabilirea prezenței ovulației, diagnosticului cauzelor de infertilitate, cum ar fi defectul fazei luteale. Datarea endometrului nu este înalt reproductibilă, apărând discrepanțe de 1-2 zile. Pentru un diagnostic cât mai precis sunt necesare datele clinice și data ultimei menstruații.

Aspectele morfologice majore pot fi sistematizate în faza proliferativă și faza postovulatorie.

Faza proliferativă suferă modificări morfologice minore de la o zi la alta astfel încât nu se poate realiza o datare precisă. Glandele endometriale, celulele stromale și celulele endoteliale proliferază,

determinând creșterea volumului mucoasei uterine, creșterea nivelului sintezei de ADN, intensificarea mitozelor. Creșterea sintezei ADN și a mitozelor se corelează cu un index crescut al organizatorilor nucleolari (NOR). Ag NOR pot fi demonstrați prin colorația argentică, fiind localizați pe cromosomii 13-15, 21 și 22, ca bucle de ADN. Sunt transcrise către ARNr și au valoare de index al creșterii celulelor glandulare.

Modificările endometrului sunt influențate de E2 care stimulează promoterul ADN, enzima timidilat-sintetaza. Urmează creșterea volumului glandular și festonarea lor în faza medie și avansată proliferativă.

Endometrul prezintă variații zonale ale răspunsului la stimulii hormonal. De exemplu sinteza ADN este mai accentuată în 2/3 superioare a zonei funcționale a fundusului și corpului uterin comparativ cu 1/3 inferioară, istmul și regiunea cornuată.

Variațiile locale ale sensibilității endometriale la stimulii hormonal se corelează cu diferite funcții biologice. Endometrul superficial servește ca situs de implantare, oferind un mediu adecvat metabolic și fizic pentru implantarea blastochistului. Endometrul bazal asigură integritatea endometrului. Numărul maxim de celule endometriale angajate în sinteza ADN este observat între zilele 8-10 ale ciclului endometrial, corespunzând unei activități mitotice maxime, peak-ului nivelului plasmatic al E₂ și concentrației maxime a E₂R. Ulterior apare declinul activității ADN promovată de E2 până în zilele 11-14, când nivelele P sunt reduse și posibil corelate cu răspunsul refractar al endometrului la hiperstimularea preovulatorie prin E₂. Pe lângă E₂, **IGF-1** (factorul de creștere insulin-like) ca și agenții care cresc AMPc intracelular, stimulează sinteza PR.

Caracteristic, și în faza proliferativă și în cea secretorie, celulele epiteliale se colorează pozitiv pentru citokeratină și vimentină, deși vimentina este absentă în glande în faza secretorie avansată. Spre deosebire de celulele epiteliale endometriale, celulele stromale nu reacționează cu citokeratinele ci doar cu vimentina și cu Ag corelate cu celulele musculare netede.

La nivelul epiteliului de suprafață se constată prezența de numeroși cili și microvili. Bătaia ciliară este mai puternică spre anterior, fiind urmată de o fază lentă de recuperare. Ciliile sunt mai numeroși în dreptul deschiderilor glandulare, corespunzând rolului lor de a facilita mobilizarea și distribuția secreției endometrială în timpul fazei progestative a ciclului endometrial.

Agregate limfoide asemănătoare foliculilor pot fi observate în stroma endometrială mai ales în timpul fazei proliferative. Deși sunt pozitive la colorarea lor pentru Ig A, M sau G rolul lor nu este semnificativ în sistemul imun secretor local. Celulele epiteliale endometriale sintetizează cantități neglijabile de imunoproteine, conțin rare celule Langerhans și nu prezintă plasmocite secretante de Ig G. Aceste observații concordă cu natura recunoscut sterilă sau aseptică a endometrului normal.

Zilele postovulatorii 1-3

Faza secretorie sau postovulatorie se caracterizează prin alterări evidente care permit o datare adecvată.

După ovulație, sub influența P, endometrul suferă o diferențiere secretorie rapidă. În ziua 14-15 (POD 1), morfologia endometrului nu este semnificativ diferită de cea a fazei proliferative tardive. În ziua 16 (POD 2) apar mici **vacuole cilindrice la baza celulelor glandulare din stratul funcțional**; celulele glandulare prezintă un aspect similar celor din faza proliferativă tardivă, fiind înalte și cu aspecte de **pseudostratificare** nucleară. Modificări similare pot fi determinate de estrogeni separat, în absența ovulației dar rezultă o vacuolizare incompletă sau abortivă.

În ziua 17 (POD 3) se constată apariția primelor alterări histologice specifice ovulației, constând în apariția vacuolelor glicogenice infranucleare bine dezvoltate în celulele glandulare și palisadarea nucleilor celulelor glandulare, ambele aspecte implicând toate celulele dintr-o glandă. Ultrastructural și imunohistochimic, vacuolele corespund acumulării de granule de glicogen, fenomen unic la nivelul endometrului. Datorită necesităților crescute de energie pentru metabolismul glicogenului, apare un gigantism mitocondrial, cu un număr crescut de creste. Glicogenul intracelular este scindat de enzimele fosforilării oxidative în glicoproteine, fiind

sintetizat în regiunea supranucleară, în complexe Golgi. Ultrastructural, ovulația este marcată prin apariția de mitocondrii gigante și așa-numitului **sistem canalicular nucleolar (NCS)**, format prin plierea helicoidală a membranei nucleare în substanța nucleară sau nucleolară, în celulele glandulare. NCS devine observabil din ziua 15 dar semnificația sa nu este cunoscută. Aceste structuri sunt unice și se constată doar în faza postovulatorie. NCS poate fi produs și *in vivo* și *in vitro* de P sau de variantele sintetice și a fost identificat și în cazuri de endometrioză pelvină.

Tehnici de imunohistochimie care utilizează Ac monoclonali recunosc un epitop asociat unei glicoproteine cu greutate moleculară mare mucin-like, **TAG-72.3**. Imunoreactivitatea intensă este observabilă în endometrul funcțional doar în faza postovulatorie a ciclului, colorația fiind sporadică în segmentul bazal, fără corelație cu datarea ciclică. Aceste date conduc la ideea că TAG 72.3 este un marker al ovulației. Un alt marker al endometrului secretor este **proteina placentară 14 (PP 14)** care este sintetizată în celulele glandulare endometriale.

Zilele postovulatorii 4-6

În ziua 18 postovulator (POD 4) se constată **vacuolizarea supranucleară**. Între zilele 19-20 (POD 5- POD 6) se constată eliminarea în lumen a produșilor citoplasmatici supranucleari, cu un conținut bogat în glicoproteine și glicozaminglicani, prin secreție de tip apocrin. Aceasta se caracterizează prin protruzia sau eventual detașarea porțiunii apicale celulare. Fluidul secretat reprezintă în același timp și un transudat plasmatic derivat din sângele circulant prin mucoasa endometrială. Peak-ul secreției intraglandulare coincide cu momentul implantării blastochistului liber în ziua ciclului 21 (POD 7), dacă fertilizarea a avut loc.

Sinteza ADN și diviziunea celulară intraglandulară încetează concomitent cu inițierea secreției apocrine, în ziua 19. Mitoza este inhibată de nivelele crescute de P postovulatorii. P antagonizează acțiunea E_2 prin interferența cu reciclarea sau prin înlocuirea E_2R citoplasmatici și prin acțiunea asupra enzimei P-specifice: **17 β -hidroxidehidrogenaza (E_2DH)**. E_2DH convertește E_2 (un uterotopic potent) în E_1 (mai slab) care va părăsi rapid celula, fără stimularea

semnificativă a nucleului celulei țintă. Ca rezultat, creșterea nivelului E_2 DH determină scăderea concentrației intracelulare de E_2 și a R săi. P împiedică celulele epiteliale să intre în fazele premitotice (G1 și S) ale ciclului celular.

Zilele postovulatorii 7-10

Începând cu ziua 20 apar modificări stromale mai accentuate comparativ cu cele glandulare, având astfel un rol mai marcat în datarea endometrială. Modificările stromale endometriale sunt:

- **edemul** (apărut în zilele 20-23);
- **spiralarea arteriolelor spiralate** (apărută în zilele 22-25);
- **predecidualizarea stromală** (apărută în zilele 23-28).

Aceste modificări sunt mediate de PGF_2 și PGE_2 . Concentrațiile crescute ale E_2 în faza medie luteală (ziua 22-POD 8) determină creșterea sintezei de ciclo-oxigenază, responsabilă de producerea PG. PGE_2 promovează permeabilitatea capilară, determinând edem stromal maxim în ziua 22 (POD 10). Studii experimentale demonstrează că PGE_2 și leucotrienele sunt agenți vasoactivi potenți care accentuează permeabilitatea vasculară ca și decidualizarea endometrului dependent de progesteron. E_2 determină producerea de PGE_2 și leucotriene. Creșterea concentrației E_2 în perioada inițială-medie postovulatorie demonstrează rolul său în pregătirea endometrului pentru implantarea blastochistului, prin intermediul acestor metaboliți arahidonici.

PGE_2 promovează probabil și activitatea mitotică endotelială. În ziua 22 se constată concentrarea perivasculară de filamente și mitoze frecvente. Proliferarea vasculară endometrială la situsul implantării este corelată mai mult cu blastochistul decât cu histamina sau PGE_2 . Blastochistul prezintă o proprietate biologică unică (comună doar cu celulele tumorale), producând așa-numitul **factor de angiogeneză**, o substanță capabilă să inducă creșterea de noi capilare.

La interfața corio-deciduală, E_2 și P derivate din trofoblast realizează un mecanism important imunosupresiv. Concentrația ambilor hormoni este crescută în această zonă. P suprimă efectiv citotoxicitatea limfocitelor activate de IL-2. Efectul imunosupresiv paracrin al P este dependent de doză și conferă rezistență la liză trofoblastului prin celulele mononucleare citotoxice. Imunosupresia

legată de P poate opera prin scăderea producției de IL-1 de către macrofage și activarea crescută a Lc.

EGF prezintă un efect diferit asupra trofoblastului, stimulând sinteza și secreția de hCG, hPL (hormon lactogen placentar uman) și P. Predecidualizarea stromală este diferită de pseudodecidualizare, prefixul „pre” referindu-se la transformarea deciduală a celulelor stromale înainte de dezvoltarea lor din timpul sarcinii. Predecidualizarea începe în zilele 22-23 (POD 8-9) în jurul arteriolelor spiralate și a capilarelor stratului funcțional. Glandele formează proiecții intraluminale epiteliale („ferigi”) coincidând cu începutul reacției predeciduale din ziua 23. Predecidualizarea perivasculară este mai evidentă în ziua 24 (POD 10) și este caracterizată prin conversia celulelor stromale fuziforme neangajate în celule epitelial-like bombate, cu nuclei mari și citoplasmă abundentă.

Celulele predeciduale cresc în mărime nu doar prin hipertrofie ci și prin mitoze și endoreduplicare, fenomen recunoscut după nuclei mari sau binuclearea datorită tetraploidiei. Proliferarea celulelor predeciduale este mediată de peptide asociate creșterii ca și de prostaglandine și probabil și de Ki-67. Celulele predeciduale sunt lipsite de E₂R dar prezintă PR. Nivelele crescute serice de P în faza medie secretorie pot fi corelate cu diferențierea citoplasmatică a celulelor predeciduale. În celulele stromale endometriale, PR sunt exprimați și în faza proliferativă și în cea secretorie, pe când Ki-67 prezintă o expresie scăzută în faza proliferativă și crește în celulele stromale în faza secretorie.

Transformarea deciduală poate apare și în localizări extrauterine, mai ales în timpul sarcinii, la nivelul mezenchimului subcelomic al peritoneului pelvin, la nivelul ovarului și a omentului.

Ultrastructura celulelor predeciduale nu relevă aspecte tipice celulelor epiteliale (mănunchiuri de filamente intermediare, lumene glandulare, desmozomi) dar prezintă joncțiuni intercelulare de tip gap sau nexus. Acestea sunt compuse din microtubuli hexagonali care formează un sistem deschis de canale între celulele adiacente, facilitând pasajul electroliților, jucând un rol important în inhibiția celulară de contact.

Histochimic, celulele predeciduale conțin muco-substanțe și glicogen PAS pozitiv. În ciuda aspectului lor epitelial-like, celulele predeciduale se colorează frecvent cu vimentină și desmină dar nu cu citokeratină sau EMA. Imunoreactivitatea lor corespunde derivației lor stromale. Celulele predeciduale reprezintă forme precursorale ale celulelor deciduale gestaționale (*decidua vera*). Celulele au numeroase funcții metabolice corelate fie cu sarcina, fie cu desprinderea menstruală a endometrului. Se consideră că celulele deciduale au proprietăți fagocitare și capacitatea de digestie a matricei colagenice extracelulare. Fagocitoza matricei ar putea facilita dezvoltarea reacției deciduale prin îndepărtarea colagenului din stroma endometrială. Ulterior, realizează un obstacol mecanic împotriva celulelor predeciduale proliferative. Dacă fertilizarea nu a avut loc, celulele predeciduale, prin îndepărtarea colagenului, pot contribui la ruperea și desprinderea stromei endometriale.

Zilele postovulatorii 11-13

Transformarea predeciduală a celulelor stromale subdiacente epiteliului de suprafață are loc până în ziua 25 (POD 11), realizând **stratul compact**. În zilele 26 și 27 (POD 12 și POD 13), 2/3 superioare ale stratului funcțional devin predecidualizate, glandele fiind spiralate, cu aspect de ferigă pe secțiunile histologice. Stroma endometrială din zilele 26 și 27 este infiltrată cu polimorfonucleare extravazate și de așa-numitele celule „metriale” sau granulocite. Granulocitele metriale se aseamănă eozinofilelor dar prezintă un singur nucleu reniform. Granulocitele stromale endometriale (**Egs**), denumite și celule „kadornchenzellen” (**celule K**) sunt abundente în faza secretorie avansată. Ele sunt mai numeroase la începutul sarcinii, apoi scad numeric și sunt virtual absente la termen. Imunofluorescența și imunohistochimia sugerează că Egs derivate din celulele endometriale nediferențiate conțin în granulele lor secretorii Relaxină și că Egs reprezintă membre ale unei serii de limfocite granulare mari (LGL). Datorită creșterii gradate a numărului Egs în faza secretorie și a concentrației maxime în primul trimestru de sarcină se consideră că sunt supuse unui reglaj hormonal. Caracteristicile lor imunofenotipice sugerează că pot îndeplini un rol în implantare și placentăție.

Relaxina reprezintă omologul disulfidic al insulinei și este considerat un hormon autocrin sau paracrin implicat în collagenoliză. Studii utilizând anticorpi anti-Relaxină au identificat prezența hormonului predominant în fazele proliferativă și secretorie.

Celulele predeciduale din faza secretorie avansată și particular *decidua parietalis* din faza gestațională inițială exprimă puternic genele relaxinei. Acestea sunt transcrise atât în glandele endometriale cât și în stromă. Relaxina pregătește și menține sarcina în fazele inițiale, prin creșterea nivelului collagenazei și a activatorilor plasminogenici tisulari pentru degradarea collagenului. Relaxina este produsă și de sincițiotrofoblast, facilitând penetrarea deciduei, determinând astfel slăbirea, ruperea și eventual detașarea membranelor fetale. Relaxina contribuie la dilatarea colului în vederea travaliului.

Dacă fertilizarea nu are loc, Relaxina influențează stroma facilitând desprinderea menstruală a endometrului. Detritusurile nucleare degenerate cu origine în celulele inflamatorii acute și cronice sunt observate frecvent, fiind fagocitate de către celulele glandulare intacte ale **spongioasei** (stratul inferior al funcționalei, cu edem marcat, conținând corpul glandelor endometriale) inferioare și a stratului bazal în zilele 28, 1 și 2.

Faza menstruală

Faza menstruală prezintă o durată normală de 4 ± 1 zile. În această perioadă mucoasa degenerază rapid; 50% din detritusurile menstruale fiind eliminate mai ales în primele 24 de ore. În zilele 28-29 ale ciclului, 2/3 superioare endometriale conțin fisuri și celule predeciduale degenerate combinate cu celule glandulare și celule limfoide. Mecanismul degenerării este inițiat de E2 care stimulează dezvoltarea lizozomilor primari în celulele epiteliale, stromale și endoteliale ale stratului funcțional. Lizozomii se formează în complexe Golgi și sunt prevăzute cu un echipament enzimatic reprezentat de enzime proteolitice puternice. În prima jumătate a perioadei postovulatorii, enzimele litice (inclusiv fosfataza acidă) sunt conținute în lizozomi prin acțiunea P care stabilizează membranele lizozomale. Integritatea membranei lizozomale nu mai este menținută după prăbușirea nivelelor E₂ și P care au loc până în

ziua 25. Enzimele lizozomale vor fi consecutiv eliberate intracelular și intercelular. Hidrolazele acide digeră elementele citoplasmatiche și desmozomii. În final rezultă o **autodigestie lizozomală** care distruge atât elementele glandulare cât și cele stromale și endoteliale. Alterările suprafețelor intimei vasculare favorizează depozitele plachetare. Alterările sunt probabil mediate de PG- Tromboxani și rezultatul este constituirea de focare minore multiple de **necroză tisulară ischemică**. Adițional, balonizarea acută a celulelor endoteliale a arteriolelor endometriale contribuie la obliterarea lumenelor vasculare.

În paralel, PGE₂ și mai ales PGF₂ suferă o creștere semnificativă în faza secretorie avansată și ajung la concentrația lor maximă în timpul perioadei menstruale. S-a sugerat că nivelele crescute de PGF₂ sunt responsabile de eliberarea hidrolazelor acide din lizozomi și, în timpul menstruației, stimulează instalarea necrozei ischemice prin vasoconstricția arteriolelor miometriale și bazale. Expulzia endometrului degenerat este amplificată de contracțiile miometriale mediate de PGF₂.

Fluidul menstrual este compus din țesut autolizat combinat cu exudat care conține numeroase PMN, hematii și enzime proteolitice. Din categoria acestor enzime se remarcă **plasmina**, o protează sanguină care acționează ca un agent fibrinolitic, împiedicând coagularea sângelui menstrual și concomitent facilitând expulzia stratului funcțional degenerat. Activitatea fibrinolică endometrială dispăre în timpul perioadei implantării, în jurul zilei 21, postulându-se astfel un rol important în împiedicarea implantării suprapuse perioadei menstruale. Activatorii plasminogenului care convertesc plasminogenul în plasmină sunt eliberați din endoteliile degenerate ale vaselor endometriale.

Sângerarea menstruală este controlată de vasoconstricția arteriolelor bazale rupte din stratul bazal denudat și a arteriolelor radiale și arcuate ale miometrului. Denudarea rapidă a stratului bazal reduce considerabil fluxul menstrual. Arteriolele stratului funcțional nu prezintă LEI și sunt eliberate odată cu acest strat, astfel încât nu pot participa la realizarea hemostazei uterine.

În zilele 2-4, stratul funcțional devine gradat detașat de bazala subdiacentă. Studii histeroscopice au precizat că detașarea începe la nivelul fundusului și se extinde lent către istm. Mucoasa clivată se înrulează până se detașează de bazală și se elimină în cavitatea uterină.

Urmează 2 zile dominate de **proliferarea epiteliului glandular rezidual bazal**, în ariile de denudare completă. Materialul obținut pentru examenul histologic în această perioadă este în general redus. Re-epitelizarea se realizează prin extensia epiteliului glandular rezidual peste suprafața denudată. Regiunile periferice ale cavității endometriale, istmice, ostiumului peritubar rămân intacte și contribuie la refacerea endometrului. Proliferarea epitelială capătă caracter convergent, anastomozându-se, până la configurarea unui nou epiteliu de suprafață, până în ziua 5. Sângerarea încetează când suprafața a fost complet re-epitelizată.

Celulele stromale normale proliferază și secretă cantități importante de vimentină și actină specific-musculară (MSA), actina α a mușchiului neted (α -SMA) și mai reduse de desmină. MO, IHC, ME relevă că celulele stromale endometriale ale stratului bazal proliferază pentru a înlocui endometrul eliminat și mai târziu joacă un rol de suport în menținerea integrității endometriale. Prima generație de celule epiteliale de suprafață sunt aplatizate, cu numeroși microvili, cu filamente intermediare abundente, microtubuli și prin interacțiunea filamentelor de actină cu miozina membranelor plasmatice promovează motilitatea celulelor, prin creșterea nivelului de ADN și ARN.

După dispersia epitelială inițială, operează simultan mitoza și migrarea până la formarea unui strat de suprafață confluent în ziua 5 a ciclului. Creșterea bruscă a sintezei de ADN și faza de sinteză scurtă a celulelor regenerative determină un turnover accelerat. Cinetica și ultrastructura demonstrează că procesul se realizează direct din spongioasa persistentă și din celulele stromale. Celulele stromale contribuie la repararea epiteliului indirect, stimulând factorii de creștere și realizând un suport pentru noul epiteliu de suprafață. Agregatele de celule situate subdiacent epiteliului de suprafață realizează „**globi albaștri stromali**”, aspecte tipice ale

detașărilor stromale după sângerarea uterină asociați cu regenerarea tisulară. Culoarea albastră caracteristică în HE este determinată de nucleii proeminenți și de citoplasma redusă. Imunohistochimic, tenascina (proteină de matrice extracelulară) apare pozitivă în jurul celulelor glandulare proliferative și a vaselor dar nu și în jurul glandelor de tip secretor. Tenascina stimulează migrarea epitelială și proliferarea în timpul reparării postmenstruale, prin inhibarea atașării celulare la fibronectină. Creșterea epitelială este stimulată și menținută de fibroblastele adiacente sau subdiacente. Agregatele stromale nu sunt patognomonice pentru regenerarea menstruală, fiind observate și în endometrele anovulatorii, în sângerările induse de E sau P sau după sistarea administrării exogene a E sau Progestativelor.

Repararea endometrială postmenstruală nu este indusă de E_2 . În zilele 3-4, E circulante și E_2R și PR sunt reduși, fiind similari valorilor premenstruale. În zilele 7-12, crește sinteza de ADN, activitatea mitotică în toate componentele celulare ale endometrului, coincidând cu creșterea nivelului E plasmatici, a concentrației E_2R -PR și unei ușoare scăderi a nivelului hormonilor hipofizari serici. Aceste modificări reflectă sensibilitatea preovulatorie celulelor țintă la E_2 .

Sistematizând, se pot extrage următoarele caracteristici esențiale ale **Cicului menstrual** (începe în ziua apariției sângerării menstruale):

- **Faza menstruală** (ziua 1-4) se caracterizează prin eliminarea stratului funcțional determinată de spasmele de contracție și de relaxare ale arteriolelor spiralate, cauzate de nivelul scăzut al P și E; vasoconstricția îndelungată (2-3 zile) a acestor arteriole determină ischemie și ulterior necroză în teritoriul respectiv; vasoconstricția este urmată de vasodilatație bruscă, intermitentă a arteriolelor spiralate care rup pereții, sângele se revarsă în stromă, se constată detașarea stratului funcțional și eliminarea țesutului necrotic; stratul bazal este irigat de arteriole drepte care nu suferă vasoconstricție prelungită, explicând prezervarea acestuia;
- **Faza proliferativă** sau foliculară (ziua 4-15/16) se remarcă prin regenerarea întregii structuri funcționale, inclusiv a

glandelor, a țesutului conjunctiv, a elementelor vasculare, până ce endometrul ajunge la 2-3 mm; epiteliul este regenerat prin activitatea mitotică a celulelor restante din glandele stratului bazal; glandele sunt relative drepte, fiind tapetate de un epiteliu simplu prismatic; celulele stromale se divid, acumulează glicogen și se măresc; arteriolele spiralate se extind spre 2/3 superioare ale endometrului;

- **Faza secretorie** (ziua 16-25) se caracterizează prin îngroșarea endometrului (până la 5-6 mm), edem stromal și secreție glandulară; glandele endometriale devin din ce în ce mai spiralate, lumenele se umplu cu secreție glicoproteică, celulele acumulează cantități mari de glicogen, inițial la nivel bazal- **faza incipientă** secretorie și ulterior apical- **fază secretorie avansată**; arteriolele spiralate devin mai tortuoase și mai lungi, fiind extinse spre zonele superficiale ale stratului funcțional; edemul stromal realizează o **zonă** denumită **spongioasă**; la suprafață, celulele stromale suferă un proces de pseudodecidualizare, realizând **zona compactă**;
- **Faza premenstruală** (ziua 25-28) se remarcă prin inițierea spasmelor arteriolelor spiralate.

Patologie

Anomaliile ciclului menstrual prezintă o incidență ridicată în rândul populației feminine, neregularitățile ciclului menstrual, din punct de vedere al intervalului, duratei și intensității, marcând trei evenimente: instalarea pubertății, statusul post-graviditate și cel premenopauzal. Formele clinice ale acestor tulburări pot fi sistematizate astfel:

- **Amenoreea** (absența menstruației) diferită după momentul instalării: primară (la pubertate), de cauze endocrine și secundară, instalată după o perioadă de menstruație normală;
- **Menoragia** desemnează o sângerare excesivă, ca intensitate și durată, în timpul menstruației, datorată frecvent unor anomalii endometriale sau miometriale;
- **Dismenoreea** este reprezentată de o menstruație excesiv de dureroasă, fiind adesea cauzată de anomalii endometriale sau miometriale;

- **Metroragia** desemnează sângerările **intermenstruale** (datorită unor afecțiuni cervicale, vaginale sau vulvare) sau **postmenopauzale** (reprezintă simptomul major al tumorilor maligne uterine).

Afecțiunile endometriale se datorează în cea mai mare parte unei stimulări hormonale ovariene inadecvate, cele mai frecvente fiind:

- **Hiperplazia endometrială simplă** este determinată de o secreție estrogenică netamponată, uneori fiind expresia unei tumori ovariene estrogeno-secretante;
- **Hiperplazia endometrială atipică** se poate suprapune unei hiperplazii simple, în cazul apariției atipiilor citologice (similare celor observabile în tumorile maligne ale endometrului) sau, mai frecvent, unei hiperplazii complexe, marcată de dezorganizarea histoarhitectoniei glandulare endometriale, reprezentând condiții precursore ale carcinoamelor endometriale;
- **Adenocarcinomul endometrial** reprezintă tumora malignă a glandelor endometriale, fiind precedat fie de o hiperplazie endometrială, fie de un adenocarcinom limitat la epiteliu, fără extinderea în miometru, denumit *in situ* sau intraepitelial.

Miometrul

Miometrul este gros, realizat de țesut muscular neted, dispus plexiform, compus din trei straturi imprecis delimitate:

- Stratul intern este dispus mai ales longitudinal;
- Stratul extern este dispus mai ales longitudinal;
- Stratul mediu este gros, dispus circular, puternic vascularizat- strat vascular/ *zona vasculosa*.

Vasele din miometru prezintă o caracteristică morfologică care reprezintă o adaptare funcțională: adventicea este redusă până la absență în scopul eficientizării contracțiilor miometriale pentru realizarea hemostazei postpartum.

Miometrul se mărește în cursul gravidității datorită suprapunerii mai multor procese:

- Hipertrofiei miocitelor;
- Hiperplaziei miocitelor;
- Metaplaziei miofibroblastelor în fibre musculare netede;
- Sintezei de collagen de către miocite.

La sfârșitul gravidității joncțiunile gap numeroase dintre miocite coordonează contracțiile musculare din timpul parturii, stimulate de oxitocină și PG.

După sarcină este inițiată apoptoza în miocitele miometrice și collagenaza lizează collagenul în exces, miometrul având tendința de a reveni la mărimea inițială.

Seroasa este realizată superior de cavitatea peritoneală și retroperitoneal de adventice.

Patologie

La nivelul miometrului poate apare una dintre cele mai comune tumori benigne, **leiomiomul** derivat din celulele musculare netede ale peretelui uterin. Leiomiomul este hormono-dependente, prezentând tendința de a se mări până la menopauză, după care înregistrează un proces de regresie.

COLUL UTERIN

Date de macroscopie

Uterul este divizat în trei componente: corp, istm și col. Colul sau cervixul (de la denumirea din lb. latină pentru gât) este porțiunea inferioară care proemină în partea superioară a vaginului, prin zona denumită exocol sau ectocol.

Istmul reprezintă zona de tranziție dintre endocol și porțiunea inferioară a corpului uterin. Istmul este un marker important în condițiile gestației și a travaliului dar și în cancerul corpului uterin. Stratul muscular al istmului este mai puțin dezvoltat comparativ cu cel de la nivelul corpului, ceea ce facilitează dilatația sa în timpul travaliului.

Zona superioară- **endocolul** mărginește un canal- **canalul cervical**, delimitat de câte un orificiu:

- **ostium intern** (superior);
- **ostium extern** (inferior).

Zona inferioară- **exocolul** sau **ectocervixul** este accesibil examinării colposcopice. La porțiunea distală a colului fuzionează circumferențial și oblic vaginul, fiind divizat prin aceasta în trei zone: superioară, superovaginală și inferovaginală.

Porțiunea vaginală (*portio vaginalis*) sau exocervix sau **exocol** prezintă o suprafață eliptică, convexă și este delimitat de fundurile de sac vaginale. Poate fi divizată în buza anterioară mai scurtă și mai proeminentă și buza posterioară iar central se află orificiul extern sau **ostiumul extern** cu formă circulară la nulipare și cu aspect de fantă la femeile cu nașteri în antecedente. Orificiul extern comunică cu istmul prin canalul cervical (**endocolul**), o cavitate eliptică, măsurând 8 mm maxim în diametru și conținând creste longitudinale ale mucoasei denumite plici palmate.

Vascularizația

Ramuri descendente ale **arterei uterine** ajung la pereții laterali, de-a lungul marginii superioare a ligamentelor paracervicale (ligamentele cardinale Mackenrodt). Ligamentele utero-sacrate atașează porțiunea superovaginală cervicală la vertebrele sacrate II-IV, reprezentând mijlocul cel mai important de fixare, suport și suspensie a organului.

Drenajul venos se realizează paralel cu sistemul arterial, realizându-se comunicări între plexul cervical și gâtul vezicii urinare.

Limfaticile cervicale au o origine dublă: sub nivelul mucoasei și profund în stroma fibroasă, ambele colectând în două plexuri laterale în regiunea istmului și reprezentând originea unor canale eferente, în număr de patru, care au traseu către **limfoganglionii iliac extern, obturator, hipogastric, iliac comun, sacral** și ai **peretelui posterior al vezicii urinare**.

Inervația

Inervația colului uterin este mai ales limitată la endocol și porțiunea periferică profundă a exocolului. Această distribuție este responsabilă pentru relativa insensibilitate la durere a 2/3 interne a porțiunii vaginale. Nervii cervicali derivă din sistemul vegetativ pelvin, **plexul hipogastric superior, mediu și inferior**.

Endocolul este tapetat de epiteliu simplu prismatic muco-secretant. Acesta se înfundă în țesutul conjunctiv subdiacent formând

glande tubulare ramificate- **glande endocervicale**. Acestea produc un mucus vâscos care realizează o protecție mecanică împotriva ascensiunii microorganismelor spre cavitatea uterină. Deși colul uterin nu participă la ciclul menstrual, secrețiile sale se modifică în preajma ovulației, fluidificarea acestora facilitând ascensiunea spermatozoizilor spre cavitatea uterină.

Lamina propria este bogată în celule migrate, mai ales limfocite și bine vascularizată. În timpul sarcinii apare edemațiată încă din a II-a săptămână de sarcină, constituind un semn precoce de sarcină.

Joncțiunea exo- endocol sau scuamo- cilindrică este bruscă și se găsește uzual în dreptul orificiului extern al canalului cervical. Aceasta este zona care suferă cel mai ușor în cazul apariției unor infecții, metaplaziindu-se și inițiind procesul de carcinogeneză.

Histofiziologie

Colul uterin este compus dintr-un amestec de **țesut fibros, muscular și elastic** și este tapetat de **epiteliu prismatic și scuamos**; țesutul conjunctiv fibros este componenta principală, pe când țesutul muscular neted reprezintă circa 15% și este localizat mai ales la nivelul endocolului; *portio vaginalis* este aproape lipsită de fibre musculare netede. Totuși, în regiunea istmului circa 50-60% din țesutul de suport constă din fibre musculare aranjate concentric care funcționează ca un sfincter.

Epiteliul scuamos nonkeratinizat al exocolului

Epiteliul scuamos nonkeratinizat al exocolului prezintă un aspect histologic similar epiteliului vaginal dar. Epiteliul poate fi divizat în trei zone:

- **Stratul bazal sau parabazal sau germinal** este responsabil de regenerarea continuă a epiteliului. Acest strat este alcătuit din două tipuri celulare:
 1. **Celulele bazale adevărate** cu un diametru de circa 10 μ m, citoplasma redusă și nucleu unic, ovalari dispuși perpendicular pe MB.
 2. **Celulele parabazale** cu denumirea conferită de plasarea lor spațială; dimensiuni mai mari, cu mai multă citoplasmă, dispoziție în 1-2 straturi.

Funcția majoră a celulelor acestui strat este de regenerare epitelială, demonstrată de numărul crescut de receptori pentru factorul epidermic de creștere (EGFR), receptori structurali ai factorilor de creștere corelat cu EGFR (**HER-2/neu**), receptori pentru estrogeni (**ER**) și progesteron (**PR**). Numărul receptorilor factorilor de creștere scade pe măsură ce celulele epiteliale scuamoase se diferențiază și se deplasează spre straturile intermediare. Celulele bazale acționează ca stem sau rezervă pe când cele parabazale conțin compartimentul activ replicativ. Această viziune este susținută de prezența figurilor mitotice la nivelul celulelor parabazale, preluarea activă de timidină tritiată (TMT)-marker al proliferării ADN de către celulele parabazale, la autoradiografie și localizarea markerilor celulelor active proliferative (Ki-67, PCNA, alte cicliline) tot la nivelul acestor celule. Contrar, bcl-2 antiapoptotică e identificată în celulele stem și celulele compartimentului proliferativ în epiteliile în curs de reînnoire, fiind depistată doar în celulele stratului bazal exocervical.

- **Stratul mediu** sau **spinos** reprezintă porțiunea cea mai consistentă a epiteliului; conține celulele care suferă procese de maturare, fiind caracterizate prin creșterea gradată a volumului citoplasmei, pe când mărimea nucleului rămâne constantă; nu se divid; citoplasma lor conține **glicogen** PAS pozitiv, diastazo-labil, responsabil pentru aspectul clar vacuolat.
- **Stratul superficial** conține populația celulară matură; reprezintă compartimentul celulelor diferențiate, cu formă aplatizată, cu 50 μm diametru și nuclei piknotici, citoplasmă eozinofilă conținând filamente intermediare abundente care conferă rigiditate citoplasmei; conțin keratinozomi ocazionali, fără a se constata un proces complet de keratinizare; filamentele intermediare sunt abundente și formează o rețea complexă de microcreste, având o dispoziție superficială; îndeplinesc funcția de protecție a epiteliului subdiacent și a vaselor; paucitatea desmozomilor

dintre celulele superficiale explică atașarea lor laxă și descuamarea lor facilă.

Epiteliul scuamos este susținut de **țesut conjunctiv fibros**, lipsit de glande endocervicale. O rețea capilară bine dezvoltată este dispusă la interfața epitelio-conjunctivă, cu extensii digitiforme în epiteliu, realizând așa-numitele **papile stromale**. Vasele penetrante din papile oferă celulelor epiteliale nutrimente și oxigen. Adicional, ocazionale terminații nervoase libere se observă în papilele stromale.

Postmenopauzal, epitelul scuamos devine atrofic, glicogenul fiind redus sau chiar absent. Maturarea epitelului de suprafață și papilele stromale sunt absente, modificări care pretează la confuzii cu neoplaziile cervicale intraepiteliale. Epiteliul atrofic nu reușește să realizeze o protecție adecvată a vascularizației subepiteliale împotriva microtraumatismelor, determinând frecvent sângerări și procese inflamatorii.

Analiza biochimică și imunohistochimică a epitelului scuamos cervical demonstrează prezența proteinelor citoplasmice specifice pentru diferențierea scuamoasă terminală și corespunde maturării ordonate verticale observate histologic și ultrastructural. Deși ultrastructural se identifică fascicule evidente de filamente intermediare doar în celulele superficiale, toate straturile exprimă filamente intermediare de tipul citokeratinei.

Familia filamentelor intermediare de tip citokeratine constă în cel puțin 20 de polipeptide de citokeratină, cu greutate moleculară cuprinsă între 40-70 Kda și punct izoelectric între pH 7,8-4,9. Expresia diferitelor polipeptide citokeratinice reprezintă un marker pentru statusul diferențierii epiteliale. Exocervical se constată reglarea pozițională a expresiei polipeptidelor citokeratinice. Studii imunohistochimice cu anticorpi monoclonali direcționați împotriva lanțurilor specifice de citokeratină demonstrează expresia citokeratinei 18 și 19 caracteristice epitelului simplu în celulele bazale. Celelalte tipuri celulare exprimă citokeratinele 4, 13 caracteristice epitelilor stratificate. În imediata vecinătate a joncțiunii exo-endocervicale se exprimă cantități importante de citokeratine 4, 5, 6, 13, 14, 15 și cantități mai reduse de citokeratine

16, 17 și 19. Înspre vagin se mai exprimă și citokeratinele 1, 2, 10 și 11.

Efectele estrogenilor (E) și progesteronului (P)

Epiteliul este remodelat prin proliferare, maturare și descumare, în timpul vieții reproductive, fiind complet înlocuit de o populație nouă la fiecare 4-5 zile. Acest proces poate fi accelerat prin administrarea de estrogeni până la 3 zile. ER au fost identificați în nucleii celulelor bazale, parabazale și intermediare. Comparativ cu endometrul, se remarcă variații mult mai reduse ale ER în timpul ciclului menstrual, constând doar în creșteri reduse ale nivelului ER în faza foliculară comparativ cu cea luteală. În epiteliul atrofic sau puternic inflammat cantitatea de ER este redusă. În faza foliculară, PR sunt reduși sau absenți. În faza luteală și în sarcină PR apar în stratul parabazal. ER și PR sunt detectați în celulele stromale fibroblast-like exocervicale în timpul ciclului menstrual.

Epiteliul proliferază, se maturează și se descumă sub acțiunea 17β estradiolului. Progesteronul inhibă maturarea epitelială la nivelul porțiunii mediale superioare. *Portio epitelial* este complet maturată în perioada postnatală, conținând cantități mari de glicogen, ca răspuns la stimularea estrogenică maternă. Maturarea se oprește și glicogenul dispare rapid, pe măsură ce nivelul seric hormonal scade. Epiteliul rămâne atrofic în timpul copilăriei până la menarhă; sub stimulul hormonilor ovarieni se realizează reluarea maturării cu reparația glicogenului. În sarcină, nivelul progesteronului este ridicat, maturarea celulelor superficiale fiind absentă.

Efectele retinoizilor

Pe lângă E și P, epiteliul cervical uman răspunde la retinoizi. Aceștia sunt o clasă de molecule steroidice care includ componente naturale cu activitate de vitamina A, ca și analogii sintetici ai retinolului. Rolurile lor în reglarea diferențierii celulare pot fi importante la nivel cervical deoarece modulează diferențierea scuamoasă și mucinoasă. În unele epitellii țintă, deficiențele vitaminei A determină metaplazie scuamoasă și keratinizarea excesivă, pe când excesul de vitamină A promovează formarea epiteliului mucinos.

Studii epidemiologice demonstrează rolul protectiv anticarcinogen al retinoizilor; administrarea topică de anumite forme

de acid retinoic sau retinil acetat determină regresia leziunilor scuamoase intraepiteliale (SIL) sau a neoplaziilor cervicale intraepiteliale (CIN) și a cancerului cervical. Acțiunea retinoidului în epiteliile țintă este mediată atât de proteinele de cuplare, cât și de receptorii nucleari. Studii imunohistochimice demonstrează că proteina de cuplare celulară a acidului retinoic (CRABP) și o proteină de cuplare pentru retinol denumesc proteina celulară de cuplare a retinolului (CRBP) în epiteliul stratificat cervical. CRABP este localizată predominant în stratul bazal, pe când CRBP este prezentă în toate straturile epiteliului cervical.

Epiteliul prismatic sau columnar

Mucoasa endocervicală este compusă dintr-un strat unic de **epiteliu prismatic secretant de mucină**, tapetând atât suprafața cât și structurile glandulare subdiacente (**glandele endocervicale tubulare compuse muco-secretante**).

Reconstrucțiile tridimensionale demonstrează că glandele endocervicale reprezintă de fapt înfundări profunde, înguste, cu numeroase colaterale tuneliforme, în deget de mână, astfel încât creează o histoarhitectonie complexă. Aceste fapt determină apariția pe secțiunile histologice a unor insule aparent izolate. Epiteliul glandular de tapetare este identic cu cel de suprafață, astfel încât se consideră că aparatul endocervical mucosecretant nu este glandular ci mai curând o membrană muco-secretantă cu înfundări complexe. Glandele adevărate au în schimb un epiteliu de tapetare diferit la nivelul adenomerului, ductelor și a epiteliului de suprafață în care se deschid ductele. Mai ales la multipare și vârstnice, glandele endocervicale pot apare pe secțiunile histologice ca grupe distincte (până la 50 de mici grupe glandulare). Conexiunile între aceste glande și suprafața endocervicală pot să nu fie aparente. Glandele din aceste grupe sunt frecvent destinsse de mucus dens. Datorită distensiei de către mucus, epiteliul de tapetare este frecvent aplatizat. Termenul de „tunnel cluster” (grupări tuneliforme) desemnează grupe benigne de glande endocervicale care pretează la confuzii cu adenocarcinoamele endocervicale bine diferențiate și cu adenomatoza sau hiperplazia glandulară endocervicală.

Celulele epiteliale prismatice prezintă nucleii caracteristici ovalari, situați în zona bazală, citoplasma fiind fin granulară, uniformă, cu picături mucinoase, cu afinitate pentru Alabastru Alcian, reflectând conținutul lor sulfat, bogat în acid sialic și glicozaminoglicani.

Celulele lumenale au aspect palisadat. Ocazional se pot observa **celule non-secretorii ciliate**, având funcția de distribuție și mobilizare a mucusului endocervical.

Izolată, se pot găsi **celule neuroendocrine** aparținând sistemului neuroendocrin difuz (DNES) argirofile și argentafine. Cele argentafine conțin serotonină care poate fi evidențiată prin tehnica imunoperoxidazei.

Biochimic și imunohistochimic, se constată un pattern de epiteliu simplu, caracterizat prin prezența citokeratinelor cu greutate moleculară redusă (7, 8, 18 și 19) și ocazional și citokeratina 4 care este caracteristică epiteliliilor stratificate.

Mitozele sunt rare. Regenerarea se realizează din **celulele subcolumnare de rezervă**, rare chiar și la microscopia electronică sau din celulele endocervicale mature persistente. Celulele subcolumnare de rezervă pot regenera ambele fenotipuri, atât cel scuamos cât și cel columnar, aspect evidențiat în cazuri patologice, respectiv în carcinoamele cervicale adeno-scuamoase care exprimă ambele populații celulare.

Papilele stromale vasculare sunt atenuate dar rețeaua capilară subepitelială este bine reprezentată. Nu au fost evidențiate terminații nervoase senzoriale libere. La nivelul stromei exo- și endocervicale se pot observa foliculi limfatici cu sau fără centri germinali.

Efectele E și P

Mucusul cervical prezintă modificări ciclice profunde, secreția fiind apoasă profuză, alcalină, permițând penetrarea de către spermatozoizi sub stimulul estrogenic și redusă cantitativ, vâscoasă, acidă, cu numeroase leucocite, funcționând ca o barieră pentru spermatozoizi, în perioada postovulatorie. Biochimic și ultrastructural, mucusul este compus dintr-o rețea miceliană heterogenă glicoproteică. Spațiile inter-micelinene sunt ocupate de plasmă cervicală bogată în clorură de sodiu și potasiu, ionii fiind

responsabili pentru cristalizarea arborescentă ("în ferigă") a mucusului cervical. Sub influență estrogenică, miceliile glicoproteice se aranjează paralel între ele, fiind plasate la o distanță de 5-15 μm , realizând un sistem canalicular care favorizează penetrarea de către spermatozoizi.

Sub stimulul P, sistemul micelian canalicular este înlocuit de o rețea densă, compusă din fibre intersectate care împiedică penetrarea de către spermatozoizi. Ultrastructural, activitatea endocervicală se realizează prin eliminare apocrină și merocrină. Secreția apocrină se realizează prin eliminarea unor porțiuni din citoplasma apicală plină de granule secretorii. Secreția merocrină se caracterizează prin eliberarea din granulele apicale (exocitoză), prin deschideri, denumite pori.

Celulele derivate din sistemul limfoid

Imunitatea mucoaselor reprezintă o componentă de bază a mecanismelor de apărare a gazdei împotriva patogenilor virali și bacterieni. Componentele sistemului secretor (Ac de tip IgA) și umoral (IgG mediat) ca și imunitatea celulară sunt prezente la nivel cervical. Răspunsul imun celular local este important în determinarea evoluției infecției cu HPV și modulării infecției cu HIV, în secrețiile genitale și susceptibilitatea acestora la HIV.

În epiteliul cervical se pot observa limfocite, subseturi de macrofage dendritice în exo- și endocol, ca și în stroma subepitelială. Celulele dendritice sunt APC, mențin imunitatea celulară la suprafața mucoasei, amplifică preluarea antigenelor, potențialul de procesare al acestora și capacitatea de prezentare a peptidelor antigenice conjugate cu moleculele de HCM de clasă II către L_T , după migrarea către limfoganglionii regionali. Aceste celule prezintă o heterogenitate topografică și fenotipică la nivelul colului. Celulele dendritice sunt celule mature și imature.

Celulele Langerhans sunt celule dendritice imature care exprimă MHC de clasă II și au receptori CD4 la nivelul suprafeței lor. Mai exprimă CD1 și co-exprimă P55, o proteină citoplasmatică care cuplează Actina, denumită Fascină. Doar un subset redus de macrofage dendritice cervicale sunt celulele Langerhans. Celulele Langerhans sunt localizate în epiteliul stratificat pavimentos din

straturile suprabazale. Normal, celulele bazale exprimă TNF α . Acesta este un activator potent al celulelor Langerhans. Creșterea L_T determină concentrarea CD3⁺ în bandă, direct sub epiteliu, acestea fiind predominant CD8⁺ (citotoxice) și asociate și cu fenotip CD4⁺ (helper). Se mai observă un număr variabil de L_B, plasmocite în *lamina propria*. Datorită prezenței constante a limfocitelor, diagnosticul de cervicită cronică este rezervat cazurilor cu infiltrate abundente.

Zona de transformare

Zona de transformare mai este denumită și **joncțiunea scuamocolumnară** sau limita dintre epiteliul stratificat scuamos și epiteliul prismatic muco-secretant endocervical. Morfogenetic, există două joncțiuni scuamocolumnare diferite. Prima este **joncțiunea „originală”**, unde epiteliul scuamos nativ al exocolului se conectează cu epiteliul prismatic endocervical, la naștere. Majoritatea nou născuților de sex feminin prezintă epiteliul prismatic mucosecretant dispus pe o porțiune din exocol, realizând un **ectropion** sau o **ectopie cervicală**. Localizarea joncțiunii și mărimea ectopiei endocervicale depinde de extensia migrării ascendente a epiteliului scuamos din treimea inferioară vaginală. La feți feminine expuși *in utero* la DES migrarea este oprită, joncțiunea realizându-se mai ales la nivelul vaginului, astfel încât uneori toată porțiunea exocervicală este tapetată de epiteliu simplu. Aproximativ la vârsta de 1 an, colul suferă un proces de alungire, joncțiunea migrând incomplet mai frecvent către ostiumul exocervical. Înainte de pubertate (1-13 ani), colposcopia relevă prezența ectopiei endocervicale la circa 43% din cazurile investigate. Mărimea și distribuția ectopiei cervicale este influențată de factorii hormonal și fizici care alterează forma și volumul buzilor exocervicale.

Uterul și colul se măresc în perioada menarhei și a sarcinilor, colul suferind un proces de eversie sau de rulare spre exterior a epiteliului endocervical. Astfel, ectopia cervicală rămâne prezentă și mărimea sa este accentuată la femeile < 20 de ani, ulterior gestației.

Ectopia cervicală este de două ori mai frecventă la nivelul buzei anterioare față de cea posterioară dar există și posibilitatea afectării

ambelor buze. Factorii care influențează proporția ectopiei sunt: vârsta (diminuarea ectopiei odată cu înaintarea în vârstă), paritatea (creșterea ectopiei odată cu creșterea parității), lungimea perioadei de activitate sexuală (scăderea ectopiei odată cu prelungirea perioadei de activitate sexuală). Printre factorii care nu influențează ectopia se numără: contraceptivele orale și progestativele injectabile.

Mucoasa endocervicală prezintă un aspect macroscopic roșu catifelat contrastând puternic cu cea exocervicală care este roz, translucidă. Acest aspect macroscopic a condus la termenul incorect de „eroziune cervicală”. În eroziunile reale aspectul roșu este determinat de prezența unor excrescențe papilifere de mărimi variabile, observabile colposcopic. Acestea reprezintă histologic papile cu capete înfundate, tapetate de epiteliu endocervical prismatic, susținut de o stromă fibro-vasculară, cu numeroase celule caracteristice inflamației cronice.

Cu timpul, epiteliul cervical al ectopiei este remodelat, fiind înlocuit de epiteliu metaplazic scuamos și joncțiunea histologică se deplasează către ostiumul exocervical. Se formează astfel o nouă joncțiune, denumită **joncțiune scuamo-columnară fiziologică** sau **funcțională** sau **nouă**. Joncțiunea originală este uzual abruptă pe când cea funcțională poate fi fie abruptă, fie gradată. Regiunile dintre joncțiunea originală și cea funcțională, în perioada post-puberatală sunt denumite cu termenul „**zonă de transformare**”. Această zonă se caracterizează histologic prin prezența **epiteliului metaplazic**. Zona de transformare are o importanță deosebită deoarece virtual toate neoplaziile cervicale scuamoase apar la acest nivel.

În timpul sarcinii și a perioadei reproductive, zona de transformare este localizată în majoritatea cazurilor pe porțiunea expusă a colului, consecința fiind că punctia biopsie permite testarea și diagnosticul histologic precoce al neoplaziilor cervicale.

Zona de transformare poate fi dificil de vizualizat cu ochiul liber. Localizarea sa mai precisă se realizează prin aplicarea unei soluții de acid acetic 5% și utilizarea colposcopului, observându-se un țesut albicios, neted, translucid, corespunzător unui epiteliu scuamos metaplazic, având o deschidere circulară și proeminențe

sferice de 2-4 mm, corespunzând glandelor endocervicale subdiacente și chisturilor Naboth.

Chisturile Naboth se realizează când deschiderile glandelor endocervicale devin obliterate de epiteliu scuamos metaplastic, având drept consecință blocajul eliminării mucusului, acumularea produșilor de secreție, cu dilatarea glandulară chistică. Microscopic, spațiile chistice sunt tapetate de celule endocervicale cubice susținute de o lamină bazală destinsă.

Deplasarea joncțiunii funcționale are loc continuu în timpul vieții reproductive, astfel încât la vârstnice, postmenopauzal, joncțiunea funcțională este aproape întotdeauna localizată deasupra ostiumului extern.

Metaplazia scuamoasă

Procesul de metaplazie prezintă semnificația înlocuirii unui tip de țesut matur cu altul care prezintă un grad egal de maturare. Metaplazia scuamoasă cervicală se realizează prin înlocuirea epiteliului prismatic muco-secretant cu epiteliu stratificat scuamos, prin două mecanisme diferite.

Primul mecanism se referă la creșterea internă directă din porțiunea nativă a epiteliului care delimitează epiteliul prismatic, proces denumit cu termenul de „**epitelizare scuamoasă**”; Procesul de epitelizare scuamoasă a fost documentat prin observații histologice, colposcopice, colpo-microscopice și de microscopie electronică, în care s-au observat plaje de epiteliu scuamos nativ care cresc lângă epiteliul prismatic adiacent și se extind între epiteliul muco-secretant și MB. Pe măsură ce populația celulelor scuamoase se extinde și se maturează, celulele endocervicale sunt deplasate gradat ascendent, degenerază și în final sunt eliminate. Un proces similar a fost observat în re-epitelizarea eroziunilor patologice endocervicale, proces denumit **cicatrizarea ascendentă Meyer**. Progresia transformării scuamoase a ectropionului endocervical este în primul rând dependentă de factorii de mediu vaginal, stimulul inițial fiind pH-ul acid vaginal postpubertar. La acesta se adaugă microtraumatismele, iritațiile cronice sau infecțiile cervicale. Procesul de epitelizare scuamoasă este responsabil de obliterarea 2/3

externe a ectopicii endocervicale. Re-epitelizarea scuamoasă rapidă a epiteliului prismatic al zonei de transformare poate fi produsă și iatrogen prin procedeele de electrocauterizare, criochirurgie sau laser-chirurgie.

Al doilea mecanism implică proliferarea celulelor nediferențiate subcolumnare de rezervă a epiteliului endocervical care se va diferenția în epiteliu scuamos, realizându-se o „**epidermizare**” sau o „**prosoplazie scuamoasă**” (termenul provine de la cuvintele grecești „înainte” și „a forma”, fiind rareori folosit în prezent). Primul stadiu este caracterizat prin apariția unor celule cubice de dimensiuni reduse între celulele epiteliale prismatice muco-secretante denumite celule de rezervă (subcolumnare). Aceste celule prezintă nucleu mari, de mărime uniformă, rotunzi, cu cromatină fin granulară și agregate ocazionale (cromocentri). Limitele celulare sunt slab definite, cantitatea de citoplasmă este redusă, rata sintezei acizilor nucleici măsurată autoradiografic este ridicată, caracteristicile ultrastructurale fiind similare celor ale celulelor bazale ale epiteliului porțiunii mature scuamoase. Originea lor este controversată fiind atribuită fie unei derivări directe din celulele prismatice mucosecretante, fie celulelor bazale ale porțiunii epiteliale scuamoase sau unor resturi embrionare de origine urogenitală sau unor celule stromale. Studiile utilizând culturi, implantări *in vitro*, *in vivo*, imunohistochimie au demonstrat că celulele de rezervă constituie originea celulelor metaplazice scuamoase.

Creșterea progresivă și stratificarea celulelor de rezervă (hiperplazia celulelor subcolumnare de rezervă) este urmată de diferențierea în metaplazie scuamoasă imatură, cu formarea unui epiteliu scuamos matur imposibil de diferențiat de epiteliul porțiunii native. Epiteliul metaplazic scuamos imatur este diferit de corespondentul său matur prin absența maturării de suprafață și prin absența glicogenului citoplasmatic. Caracteristic este net delimitat de epiteliul nativ printr-o linie perpendiculară sau oblică la suprafață. Ca rezultat se poate crea confuzia cu SIL, mai ales când procesul implică și glandele subdiacente. Ultrastructural, celulele componente apar imature asemănătoare celulelor parabazale. Celulele superficiale ale zonei de transformare imature sunt acoperite de numeroși

microvili și mai rar de microcreste. Distribuția aleatorie în insule de mărimi inegale în ectropion, reflectă dezvoltarea asincronă, sub influența unor stimuli circumscriși, focali sau o dezvoltare în rate diferite de tranziție celulară și de maturare diferențindu-l de epiteliul scuamos.

Filamentele intermediare de keratină ale celulelor scuamoase metaplazice sunt similare celor ale epiteliilor scuamoase diferențiate terminal dar mai puțin complexe și mai puțin numeroase. Producția focală de mucină poate fi demonstrată prin pozitivitatea citoplasmatică la mucicarmin. Natura bipotentă a metaplaziei imature este coroborată ultrastructural cu observarea celulelor individuale în insulele de metaplazie cu ambele aspecte (scuamoase și prismatice). Cili persistă ocazional în celulele scuamoase altfel mature.

Colposcopic, se constată insule de epiteliu scuamos metaplazic la vârful papilelor endocervicale, extinse centripet și dezvoltând creste epiteliale delicate care fuzionează cu proliferările epiteliale de vecinătate. Creșterea, expansiunea ulterioară și anastomozarea între insulele epiteliale scuamoase pot conduce eventual la obliterarea completă a epitelului prismatic subdiacent.

Patologie

Zona de transformare a epitelului cervical reprezintă situsul cel mai frecvent de origine al **carcinomului cervical**, precedat de anomalii progresive ale epitelului scuamos. Celulele atipice pierd aspectul normal al stratificării, prezintă un raport nucleocitoplasmatic mărit, prezintă variații ale formei și mărimii și o activitate mitotică crescută. Modificările sunt restrânse de-a lungul mai multor ani la nivelul epitelului, fără a invada stroma subdiacentă, fiind desemnate cu termenii de carcinom *in situ* sau neoplazie intraepitelială. Diagnosticul precoce poate fi obținut prin citologie cervicală (frotiuri Papanicolau).

Sarcina și perioada puerperală

Alterările morfologice cervicale antepartum sau postpartum nu sunt patognomonice dar se observă mai comun în aceste perioade comparativ cu statusul nongravidic, fiind corelate cu efectele stimulării prin nivele crescute de steroizi. Lărgirea spongioasă a

colului gravid este determinată de creșterea vascularizației, edemul stromal și de inflamația acută. Distrugerea masivă de collagen și acumularea de glicoproteine în matricea extracelulară înaintea travaliului determină apariția fenomenului de „ramolire” a colului care facilitează dilatarea ostiumului extern până la 10 cm (efect al Relaxinei). Decidualizarea periferică sau difuză stromală apare în aproximativ 1/3 din cazurile examinate histologic și dispare în aproximativ 2 luni postpartum (se datorează probabil nivelului crescut de P din timpul sarcinii).

Mucusul cervical din perioada gestației este vâcos, ferm, bogat în leucocite, formând datorită consistenței sale un dop care obliterează canalul cervical, împiedicând invazia bacteriană a cavității uterine. Metaplazia scuamoasă și lobulii glandelor endocervicale strâns împachetați realizează protruzii polipoide în interiorul canalului cervical. Acest fenomen este indicat corect prin termenul de hiperplazie microglandulară endocervicală.

Proliferarea marcată a celulelor mucosecretorii se asociază cu mărirea și reducerea consistenței cervicale din perioada gestației, determinând și protruzia exagerată a ectropionului endocervical spre exocervix. Epiteliul protruziv este transformat rapid în epiteliu scuamos imatur, cu origine în porțiunea matură și în celulele subcolumnare de rezervă. Astfel, la majoritatea primiparelor, zona de transformare cervicală imatură persistă perioade îndelungate. Joncțiunea scuamo-columnară este aproape întotdeauna localizată distal fața de ostiumul extern. Remodelarea activă consecutivă a zonei de transformare apare într-o proporție mai redusă la sarcinile ulterioare. La primipare și la 1/2 din multipare se constată dilacerări cervicale survenite în timpul travaliului, având distribuția de 2:1 în favoarea buzei anterioare. Ariile denudate sunt consecutiv reepitelizate prin creșterea internă a epitelului scuamos la nivel exocervical.

SARCINA

Fertilizarea necesită succesiunea următoarelor fenomene:

- edemul laminei proprii a trompelor uterine determină strânsa vecinătate a fimbriilor tubare cu ovarul;
- captarea ovocitului II oprit în metafază, înconjurat de *zona pellucida* și *corona radiata* care au rol de substrat nutritiv și de înveliș protector;
- migrarea ovocitului împreună cu tunicile adiacente către zona ampulară a trompei, facilitată de bătaia ciliară a celulelor de tapetare a mucoasei tubare și de contracțiile musculaturii tubare;
- ascensiunea spermatozoizilor prin tractul genital, favorizată de fluidizarea mucusului cervical, de bătaia ciliară tubară și de contracțiile musculaturii tubare- numai câteva sute din milioanele unui ejaculat;
- penetrarea coroanei radiate, a *zonei pellucida* și a *oolemei* de către un spermatozoid; se realizează ultimele etape ale capacitației, cu eliberarea fluidului de glicoconjugați epididimari de pe suprafața capului;
- reacții postfuziune (pentru împiedicarea polispermiei):
 1. blocarea rapidă prin depolarizarea *oolemei* (1 min.);
 2. eliberarea ionilor de Calciu determină migrarea granulelor corticale care inhibau cuplarea cu receptorii *zonei pellucida* (împiedicând fertilizarea multispermică) la periferia spermatozoidului; cuplarea cu receptorii *zonei pellucida*, stimulând reacția acrozomală; eliberarea enzimelor acrozomale; spermatozoidul penetrează *zona pellucida* printr-o proteoliză limitată;
 3. degradarea receptorilor glicoproteici de pe *oolemă* pentru cuplarea la spermatozoizi și realizarea unei bariere periviteline prin cuplarea încrucișată cu proteinele *zonei pellucida*, determinând blocarea finală și permanentă a polispermiei;
- stimularea completării celei de-a II-a diviziuni meiotice, cu formarea consecutivă a ovulului (care primește toată citoplasma)

și a celui de-al II-lea globul polar (care nu primește citoplasmă și care va degenera, fiind ulterior fagocitat);

- pronucleul haploid (n) al spermatozoidului și pronucleul haploid (n) feminin formează o celulă diploidă (2n) sau **zigotul**; acesta suferă I diviziune mitotică, ajungând la stadiul de 2 celule, cu începutul diviziunii embrionare.

Implantarea este fenomenul prin care blastochistul se instalează în endometru și are loc uzual în treimea posterioară a peretelui uterin, datorită următoarelor fenomene:

- zigotul suferă diviziuni prin care devine o structură multicelulară, denumită **morulă** (lb. latină *morum* = mură), conține 12-16 celule denumite **blastomere**; rămâne 1 zi liberă în uter;
- morula migrează în circa 3 zile spre uter;
- apare în interior o cavitate plină cu fluid- cavitatea blastochistului, denumirea produsului de concepție modificându-se în **blastochist**; rămâne 1-2 zile liber în cavitate uterină, timp în care suferă diviziuni mitotice, *zona pellucida* dispărând;
- blastochistul se implantează în endometru (proces care poate fi inhibat de antiprogesteronice: Mifepristone / RU 486), în perioada ferestrei de implantare (ziua 6-10 de la cascada LH), cu blastomerele la periferie- **masa celulară externă** și devine înconjurat de **trofoblast**, cu două straturi:
 - **intern sau citotrofoblast**, activ mitotic, cu aspect simplu cubic;
 - **extern sau sincițiotrofoblast**, strat eroziv, ca o masă citoplasmatică eozinofilă în care se găsesc nuclei de diverse mărimi și forme, fără limite celulare, strat care generează enzimele necesare implantării în endometru;
- în a 4-5 zi, o colecție de celule proemină în cavitate, fiind denumită **masa celulară internă sau butonul embrionar-embrioblast**;
- sincițiotrofoblastul invadează în continuare endometrul până în ziua a 6-a după fertilizare; prezintă microvili, vezicule apicale de

pinocitoză care atestă nutriția embrionului, organite bine dezvoltate, glicogen, lipide sub formă de colesterol, acizi grași; sintetizează hormoni până în ziua a 9-a când începe dezvoltarea placentei;

- procesul de erodare ajunge la vase creând **lacune** în care pătrunde sângele din vasele rupte.

În ziua a 9-a se instalează sistemul circulator utero-placentar, când capilarele sinusoide maternelle se anastomozează cu lacunele trofoblastice, fluxul direcțional fiind determinat de diferențele de presiune.

Implantarea se finalizează în ziua a 11-a.

Până în ziua a 13-a se diferențiază:

- spațiul extraembrionar sau **cavitatea corionică** care formează, împreună cu trofoblastul și mezodermul somatic extraembrionar, **corionul**;
- membranele interne care învelesc embrionul formează **amniosul**.

Unitatea endocrină feto-placentară cuprinde:

- **ficatul fetal**;
- **corticosuprarenala fetală** care produce precursori estrogenici;
- **sincițiotrofoblastul** care produce **hCG, hPL, E, P, PG**;
- **citotrofoblastul** care produce **steroidi, hCG**.

După implantare, endometrialul se transformă în **deciduă- decidua graviditas**, cu numeroase celule mari, poligonale, acidofile, cu incluzii de glicogen, cu joncțiuni de aderență între ele- **celule deciduale**. Ele secretă proteine (prolactină etc). Decidua este divizată, după locul implantării, în:

- **bazalis**, între embrion și miometru;
- **capsularis**, între embrion și lumenul uterin;
- **parietalis**, restul care tapetează cavitatea uterină; fuzionează cu **decidua capsularis** la sfârșitul lunii a III-a.

hCG și luteotropinele mențin corpul galben, cu producerea de P, E, împiedicând declinul endometrialului și dezvoltarea sa continuă în primul semestru. Glandele endometrialale devin mai spiralate, apoi subțiri și aplatizate, pe măsură ce fătul va umple lumenul.

Placenta la termen are o formă de disc, din centrul său pornind cordonul ombilical; se elimină la circa 30 min după nașterea fătului. În I săptămână după naștere, se mai elimină resturi de deciduă sub formă de *lochia rubra*. Placenta acoperă 25-30% din suprafața uterină și prezintă dimensiuni de 15-20 / 2-3 cm și o greutate de 500-600 g. Prezintă o structură cu două porțiuni:

- maternă, reprezentată de **decidua bazală**;
- fetală, reprezentată de **chorion**.

Placenta permite schimbul de materiale între sistemele circulatorii fetale-materne, fără a se amesteca cele două surse.

Placenta secretă următorii hormoni:

- **Progesteron**;
- **hCG** din ziua a 6-a; deține rolul de a menține corpul galben; este util în practică permițând detectarea unei sarcini, cât și urmărirea dezvoltării embrionare;
- **Tirotropina corionică** cu omologie funcțională cu TSH, stimulând producerea de T4;
- **HCS** (hormon lactogenic, promotor al creșterii);
- **Somatomamotropina corionică umană (hPL)** asemănătoare STH, reglează metabolismul glucidic, stimulează proliferarea ductelor glandelor mamare maternelor;
- **Estrogeni** produși de unitatea endocrină feto-placentară;
- **Corticotropina corionică**;
- **IGF- I, IGF- II** stimulează autocrin citotrofoblastul;
- **EGF** este sintetizat de sinciotrofoblastul placentar, stimulează proliferarea trofoblastului, în săptămâna 4-5 și în săptămâna 6-12 stimulează și menține funcția trofoblastului diferențiat;
- **Relaxina** este sintetizată de celulele deciduale;
- **Leptina** este sintetizată de sinciotrofoblast în ultima lună mai ales; reglează stocarea nutrienților necesare fătului și transportul lor de-a lungul barierei placentare.

Dezvoltarea citotrofoblastului este influențată de următoarele citokine:

- Cu efecte stimulatorii: FGF, CSF-1, PDGF, IL-1, IL-3;
- Cu efecte inhibitorii ale proliferării: TNF.

Partea fetală este reprezentată de **placa corionică** unde încep **vilozitățile coriale**. Trofoblastul invadează și vasele- **endovascular**, și interstițiul (în decidua bazală). Invazia trofoblastului în decidua bazală determină apariția vilozităților placentare I, care conțin sincițiotrofoblast și citotrofoblast.

Mezenchimul embrionar conține:

- celule mezenchimale;
- **celule Hofbauer**, mai ales în placentă din semestrul I, reprezentând macrofage cu numeroase vacuole lipidice, glicozaminoglicani și glicoproteine.

Când mezenchimul extraembrionar pătrunde în corion, pătrunde și în interiorul vilozităților pe care le transformă în vilozități II (cam în ziua a 16-a). Vilozitățile II acoperă toată suprafața sacului corionic.

La sfârșitul săptămânii a III-a, se dezvoltă vase în interiorul vilozităților, acestea devenind vilozități III.

Citotrofoblastul asigură creșterea continuă a placentei, realizând o „carapace trofoblastică”. Citotrofoblastul dispare în al II-lea semestru de sarcină, pe când sincițiotrofoblastul rămâne până la termen. Printre vilozitățile placentare și pe decidua bazală se acumulează treptat un material amorf acidofil, denumit **fibrinoid**.

Vilozitățile placentare prezintă o suprafață de aproximativ 10 m² și pot fi:

- **Libere** sau
- **Ancorate** la decidua bazală (**vilozități crampon**).

Corionul dinspre *decidua capsularis* rămâne neted- *chorion laeve* iar cel dinspre decidua bazală devine puternic faldat- *chorion frondosum* sau corion vilos.

Septurile placentare sunt porțiunile endometriale ne-erodate, dintre cotiledoane. **Cotiledoanele** sunt cavitățile delimitate de câte două septuri placentare, în număr de 15-25. Suprafața vilozităților

este scăldată de sângele din lacune, astfel realizându-se schimburile mamă-făt.

Partea maternă este reprezentată de **decidua bazală**, fiind aprovizionată de sânge arterial și venos de la lacune.

Cele două **artere ombilicale** se ramifică în vilozitățile coriale unde primesc O_2 și pierd CO_2 care e preluat de **vena ombilicală**.

Bariera placentară este compusă din următoarele elemente:

- Endoteliul capilarelor fetale;
- MB a capilarelor fetale;
- Mezenchimul din vilozități;
- MB a trofoblastului;
- Citotrofoblastul;
- Sincițiotrofoblastul.

Bariera placentară este permeabilă pentru O_2 , apă, electroliți, hidrocarbonate, lipide, proteine, vitamine, hormoni, anticorpi și droguri. Dinspre făt spre mamă trec CO_2 , apă, hormoni și cataboliți.

Miometrul suferă și el modificări în timpul gravidității, datorită asocierii următoarelor procese:

- Hipertrofia fibrelor musculare netede;
- Hiperplazia fibrelor musculare netede;
- Metaplazia miofibroblastelor;
- Secreția de collagen de către fibrele musculare netede.

La sfârșitul sarcinii, între celulele musculare vecine se stabilesc numeroase joncțiuni gap care au rol în coordonarea contracției musculare din timpul parturii. Parturiția sau travaliul se datorează contracțiilor puternice ale miometrului stimulate de Oxitocină și de Prostaglandine. După sarcină, se inițiază apoptoza în celulele musculare, collagenazele distrug excesul de țesut conjunctiv, uterul tinzând să revină la dimensiunile inițiale dar rămânând oricum mărit.

Patologie

Anomaliile placentare determină afectarea creșterii și dezvoltării fetale. Dacă acestea survin precoce în timpul gravidității se constată o reducere a dimensiunilor uterine corespunzătoare datei

sarcinii fiind expresia reducerii ratei creșterii fetale denumită **restricție intrauterină a creșterii**, cu o incidență de circa 5% din sarcini. Cauzele mai frecvent incriminate în determinismul acestei afecțiuni sunt: deficiențele de nutriție ale mamei, diabetul matern, abuzul de alcool, fumatul, sarcinile gemelare sau triple, (pre)eclampsia (asociată hipertensiunii arteriale), Sindromul TORCH (infecții cu citomegalovirus, toxoplasmoză, rubeolă, sifilis), defecte structurale ale membranelor placentare sau a cordonului ombilical și implantarea anormală a placentei (*praevia*).

VAGINUL

Vaginul reprezintă un tub fibro-muscular, cu o lungime de 7-9 cm la femeile mature, cu o capacitate marcată de distensie și alungire, manifestă în special în timpul parturii, formând un unghi mai mare de 90° cu uterul normal anteversat, realizând în jurul exocolului funduri de sac sau fornixuri: anterior, posterior și laterale. În stare relaxată, peretele anterior vine în contact cu cel posterior. Suprafața internă prezintă depresiuni longitudinale pe linia mediană a pereților și o serie de falduri transversale sau creste care conferă mucoasei un aspect rugos. Histologic, peretele vaginal este compus din trei straturi:

- mucoasă;
- musculară;
- adventice.

La nivelul orificiului extern prezintă un sfincter muscular striat. Nu conține glande, fiind lubrefiat doar de secrețiile colului și de un transsudat de fluid din *lamina propria*.

Mucoasa conține:

- epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat gros, de circa 150-200 μm; conține keratohialină; în timpul vieții reproductive, epiteliul se îngroașă, ca efect al E; activitatea mitotică este marcată în straturile bazale și parabazale; celulele straturilor superficiale suferă procese de hiperplazie și hipertrofie, concomitent cu acumularea de glicogen și lipide citoplasmatic;

conținutul de glicogen (care conferă o tentă palidă în colorațiile uzuale) atinge nivelul maxim în momentul ovulației; descuamarea postovulatorie este urmată de disocierea glicogenului de către lactobacilii comensali, cu producerea de acid lactic, pH-ul vaginal devenind acid, restricționând flora bacterienă și împiedicând astfel invazia patogenilor bacterieni și fungici;

- *lamina propria*, ca un țesut conjunctiv fibro-elastic, puternic vascularizat în porțiunea sa profundă (analogă submucoasei) de către un plex venos (responsabil, prin difuziune, de producerea fluidului vaginal) și conținând limfocite, neutrofile, terminații nervoase libere și microganglioni; terminațiile nervoase senzoriale recepționează senzația de durere.

Musculara conține mușchi netezi în straturi dispuse neregulat, intern circular și extern longitudinal mai gros, fiind întrepătruns cu fibre elastice.

Adventicea este alcătuită din țesut conjunctiv fibro-colagenos, cu vase sanguine largi, nervi și ganglioni, având rolul de a fixa vaginul la structurile din jur. În porțiunea inferioară a stratului muscular, în adventice, se mai observă fibre musculare scheletale, mai ales în jurul *introitusului*.

Glandele Bartholin sunt compuse din acini muco-secretanți și se deschid prin ducte tapetate de uroteliu acoperit de un strat muco-secretant la nivel vaginal, postero-lateral, la nivelul resturilor himenale.

ORGANELE GENITALE EXTERNE (VULVA)

Vulva conține următoarele elemente:

- ***Mons pubis*** sau ***mons veneris***- muntele pubian sau a lui **Venus** constă din piele modificată care acoperă simfiza pubiană deasupra unui suport realizat din țesut adipos; histologic se particularizează prin prezența unor foliculi piloși oblici care produc părul pubian comun la majoritatea raselor.

- **Labiile majore** sunt falduri de piele, bogate în țesut adipos, care conțin foliculi piloși (apar concomitent cu părul pubian, la pubertate, fiind hormono-dependenți), glande sebacee asociate, glande sudoripare apocrine pe suprafața externă (mature și active la pubertate), glande sudoripare ecrine (nemodificate de la naștere) și un strat subțire de musculatură netedă.
- **Labiile minore** sunt falduri de piele cu un miez de țesut conjunctiv puternic vascularizat, bogat în fibre elastice, fără foliculi piloși, cu glande sebacee care se deschid direct la suprafață; epidermul labiilor minore și majore devine pigmentat la instalarea pubertății, fețele laterale ale labiilor minore fiind mai intens pigmentate și crestele epiteliale corespunzătoare fiind mai adânci; fețele interne se caracterizează prin subțierea epitelială, cu aplatizarea creștelor epiteliale și depigmentarea progresivă pe măsura apropierii de *introitusul* vaginal.
- **Vestibulul** este spațiul dintre labiile minore, fiind parțial acoperit de o membrană conjunctivă fibroasă subțire, rareori complet intactă, denumită **himen**, la virgine. Suprafața sa vulvară este tapetată de epiteliu stratificat pavimentos keratinizat iar cea vaginală de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, bogat în glicogen, similar celui vaginal. Resturile sale sunt denumite **carunculi himenali**. **Glandele Bartholin** sunt glande muco-secretante, tubulo-alveolare sau glande vestibulare majore. Acestea li se asociază **glandele vestibulare minore**, mai mici, mai numeroase, tot muco-secretante, situate în jurul meatului uretral și a clitorisului.
- **Clitorisul** este situat sub nivelul muntelui pubian, fiind compus din doi corpi cavernoși mici, cilindrici, delimitați de o teacă fibro-colagenoasă, cu un sept central incomplet de separare; conțin țesut vascular erectil; clitorisul este acoperit de epiderm subțire, lipsit de foliculii piloși, glande sebacee, sudoripare apocrine și ecrine; conține numeroase fibre nervoase senzoriale și terminații nervoase specializate (corpusculi Meissner și corpusculi Pacini); corpii erectili se termină în **glandul clitoridian**, acoperit de **prepuț** - un fald de piele situat sub muntele pubian; suprafața clitoridiană inferioară este prevăzută

cu un frenulum central subțire; la baza clitorisului, corpii cavernoși capătă un traseu divergent de-a lungul ramurilor pubiene, conținând fibre ale mușchiului ischio-cavernos; clitorisul se dezvoltă la pubertate, mecanismul funcțional fiind echivalent erecției masculine.

- Meatul uretral este situat pe linia mediană, sub clitoris, fiind tapetat de epiteliu stratificat pavimentos; de fiecare parte a meatului se găsesc deschiderile **glandelor parauretrale (Skene)**; acestea sunt localizate postero-lateral și sunt tapetate de epiteliu pseudostratificat.

GLANDELE MAMARE

Histogeneză

Glandele mamare se dezvoltă ca proliferări ale epidermului de-a lungul unor linii, **liniile lactate**, care se extind oblic de fiecare parte a corpului, de la axilă către regiunea inghinală. În mod normal, de fiecare parte se dezvoltă câte o glandă dar ocazional pot apare glande supranumerare (polimastie), din care persistă doar mamelonul după naștere. Alte anomalii de dezvoltare pot fi: politelia (mamelone supranumerare), agenezia (uni- sau bilaterală), retracția sau ombilicarea mamelonară și țesutul mamar aberant (ectopic)- nu formează un mamelon și devine manifest doar în situații patologice.

Glandele mamare sunt glande **tubulo-alveolare compuse**. Fiecare glandă prezintă un sinus lactifer propriu (2- 4,5 cm), continuat cu câte un duct tapetat de epiteliu stratificat pavimentos care se deschide la vârful mamelonului printr-un orificiu propriu (12-25 de orificii, fiecare pentru câte o glandă, fiecare cu diametrul de 0,5 mm). **Mamelonul** este o arie proeminentă, rotundă, de piele modificată, cu un epiderm puternic pigmentat după prima sarcină, fiind compus din țesut colagenos dens intercalat cu celule musculare netede care realizează un sfîcter. Mamelonul este înconjurat de o zonă mai pigmentată- **areolă**, pigmentația sa accentuându-se în timpul sarcinii. Areola conține **glandele areolare – Montgomery**,

sub formă de proeminențe mici, nodulare sau tuberculi, glande sudoripare apocrine și terminații nervoase senzoriale abundente.

La pubertate, sub influența secreției crescute de E, glandele mamare cresc în volum, datorită unei creșteri inițiale a țesutului adipos și ulterior datorită ramificării sistemului ductular în interiorul țesutului adipos.

În mod uzual, glandele mamare masculine sunt reprezentate de un sistem rudimentar de ducte mamelonare, înconjurată de un țesut fibro-colagenos. Ocazional, la pubertate se măresc datorită extensiei sistemului ductal, asociat cu o creștere a țesutului fibros periductular, fenomen denumit ginecomastie.

Glandele mamare sunt hormono-dependente, astfel încât suferă o lărgire progresivă și sistemul de ducte devine mai complex, după instalarea pubertății.

Glandele sunt compuse din **lobi** separați de țesut conjunctiv dens și țesut adipos. În fiecare lob se găsește un sistem de ducte, cu deschiderea sa proprie la nivelul mamelonului. În țesutul conjunctiv septal, atașat la pielea supradiacentă prin benzi fibro-colagenoase (ligamentele suspensoare Cooper) și în profunzime la fascia mușchiului pectoral, se află limfocite, plasmocite (sursa Ig A secretorii). Țesutul de suport intralobular este constituit din țesut conjunctiv lax.

În repaus, la femeile adulte, se constată prezența următoarelor structuri:

- **Sinusuri lactifere** tapetate de epiteliu cubic bistratificat;
- **Ducte interlobulare (canale galactofore)** în septurile conjunctive, ca ramificații ale sinusurilor lactifere în interiorul glandelor, tapetate de epiteliu cubico-prismatic asociat cu numeroase celule mioepiteliale în exterior (în strat discontinuu și având citoplasme clare), creând aspectul de bistratificare; MB separă componentele epiteliale de stroma subdiacentă;
- **Ducte intralobulare** în interiorul lobulilor, ca grupe mai dense de tubi, cu structură similară ductelor interlobulare și înconjurată de țesut conjunctiv lax, cu numeroase fibre

elastice periductale și cu o bogată rețea capilară, cu rare limfocite, macrofage și mastocite în țesutul conjunctiv stromal; în a doua jumătate a ciclului ovarian, sub influența P, are loc proliferarea celulelor epiteliale din ductulii terminali, lărgirea lumenelor și prezența unei activități secretorii incipiente; în stroma intralobulară se acumulează fluid și glicozaminoglicani, determinând o ușoară mărire în volum a glandelor; procesul poate fi amplificat în cazul fertilizării sau se revine la structura inițială, în absența fertilizării și a prăbușirii nivelelor P.

În sarcină și lactație, glandele mamare se măresc datorită dezvoltării alveolelor, ca un proces de înmugurire din capetele terminale ale ductelor terminale, lobulii crescând și țesutul adipos dintre lobuli diminuând, în încercarea de a compensa mărirea lobulilor. Alveolele apar tapetate de următoarele tipuri de celule:

- Celule alveolare secretorii, bogate în RER, Golgi, mitocondrii, picături lipidice, vezicule cu proteine ale laptelui (cazeină), lactoză; modalitatea de secreție este merocrină pentru proteine și glucide și apocrină pentru lipide (cam 4%); evidențele secreției sunt reprezentate de vacuolizările luminale, aspecte de decapare apicală și acumulările intraluminal;
- Celule mioepiteliale, într-un strat incomplet..

Celulele epiteliale mamare exprimă receptori pentru hormoni steroizi, E și P, mai ales la nivelul ductulilor terminali intralobulari. Hormonii se cuplează la receptori specifici (proteine ligand) și transmit semnalul rezultând modificarea activității genice nucleare. Persistența receptorilor hormoni la nivelul celulelor tumorale maligne reprezintă un indicator valoros al sensibilității cancerelor mamare la tratamentele chimoterapice, mai ales antiestrogenice (efectuat uzual prin Tamoxifen).

Funcționalitatea glandei mamare este influențată și de hormoni hipofizari, LH stimulând celulele epiteliale secretorii și oxitocina stimulând celulele mioepiteliale.

Secreția glandei mamare este reprezentată de:

- **Colostru**, produs în primele zile după naștere, ca un fluid gălbui, bogat în proteine (lactalbumină), bogat în celule (limfocite, monocite), vitamine liposolubile, minerale, IgAs;
- **Lapte** secretat din a 3-4-a zi, sub influența Prl; constă în proteine (cazeină, α -lactalbumină, Ig A), lipide, lactoză; este eliberat prin reflexul de ejecție a laptelui la stimulare (alăptare), care determină eliberarea de oxitocină, urmată de contracția celulelor mioepiteliale.

La ablactare, apare o involuție progresivă, de-a lungul unei perioade de câteva luni, celulele tind să revină la mărimea inițială, fără vacuolizări citoplasmatică și țesutul de suport tinde să revină la proporțiile normale. Uneori, în țesutul stromal rămâne o collagenizare care poate determina distorsiuni ale structurii lobulare și apariția de dilatații chistice ductale.

Patologie

Variațiile hormonale la care sunt expuse glandele mamare pot determina o creștere disproporționată a unor componente structurale, putând apare:

- Hiperplazia ductelor și a ductulilor sau **adenoză**;
- Creșterea țesutului stromal fibro-colagenos sau **fibroză**;
- **Dilatații chistice** ale ductelor mamare mai largi.

Astfel de modificări în general mai marcate la multipare, determină apariția de noduli și/ sau chisturi mamare, fiind desemnate cu termenul de **modificări mamare fibro-chistice** sau boală fibro-chistică. Unele din acestea pot prezenta o evoluție spre transformare malignă, fiind considerate leziuni precursorare sau cu risc de apariție a cancerului mamar.

Carcinoamele mamare sunt de două mari tipuri, după situsul de origine:

- **Lobulare** dacă iau naștere din unitatea terminală ductulo-lobulară (TDLU);
- **Ductale** dacă iau naștere din epiteliul ductal.

Prognosticul este nefast datorită probabilității ridicate de diseminare, pe cale:

Cap. 8 – Aparatul genital feminin

- Limfatică, în primul rând către grupele axilare ipsilaterale;
- Sanguină, metastazele la distanță având o afinitate ridicată pentru țesutul pulmonar și osos..

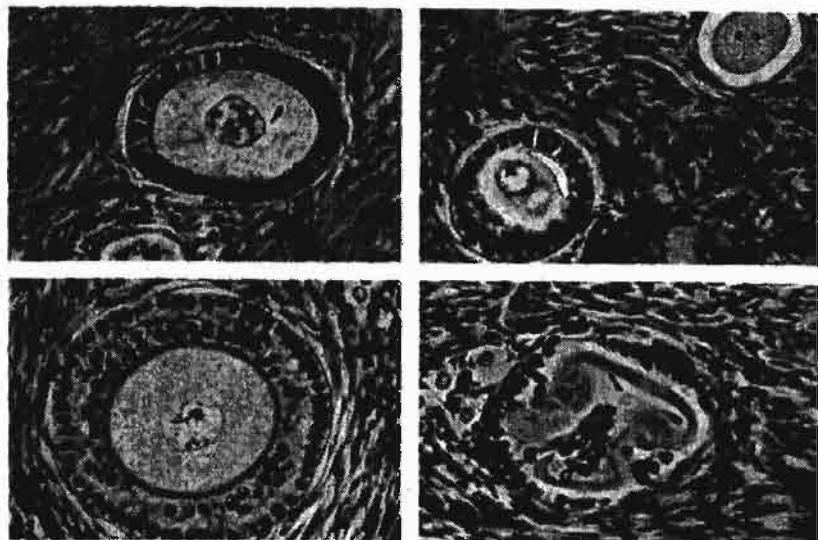


Fig. 8-1 Folliculi primari și folicul atrezic (inferior dreapta)

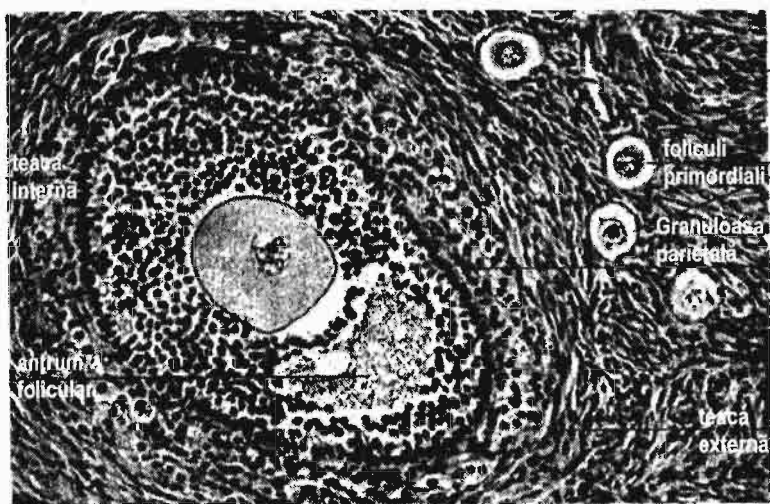


Fig. 8-2 Folicul secundar și folliculi primordiali

Ovocitul

celulele foliculare

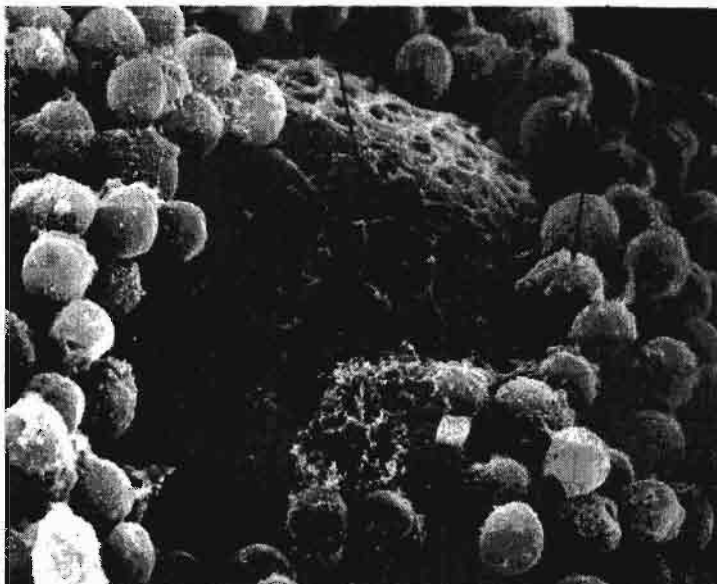


Fig. 8-3 Ovocitul și celulele foliculare (ME)

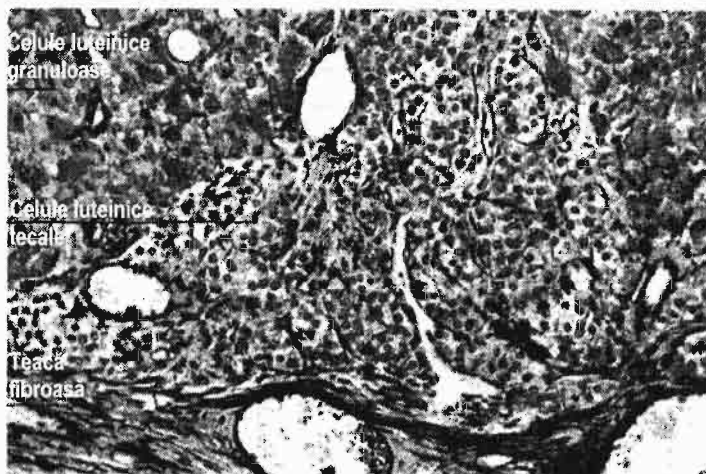


Fig. 8-4 Corpul galben

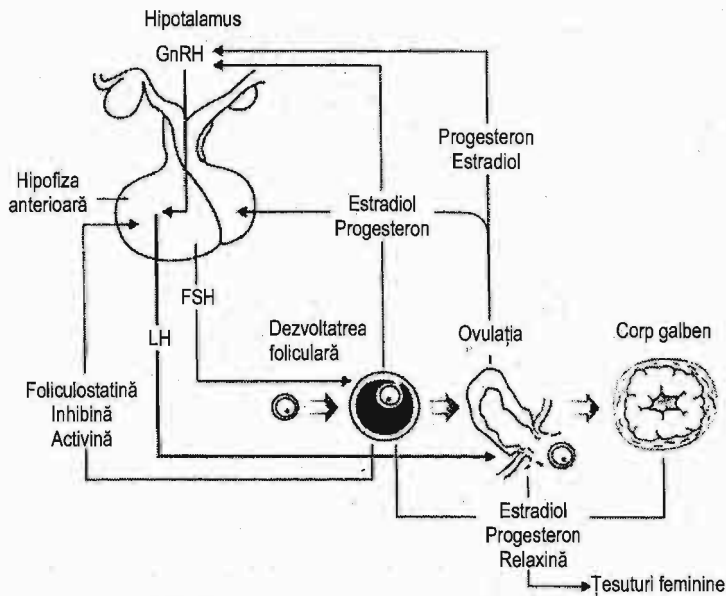


Fig. 8-5 Reglarea endocrină a secreției hormonilor sexuali feminini

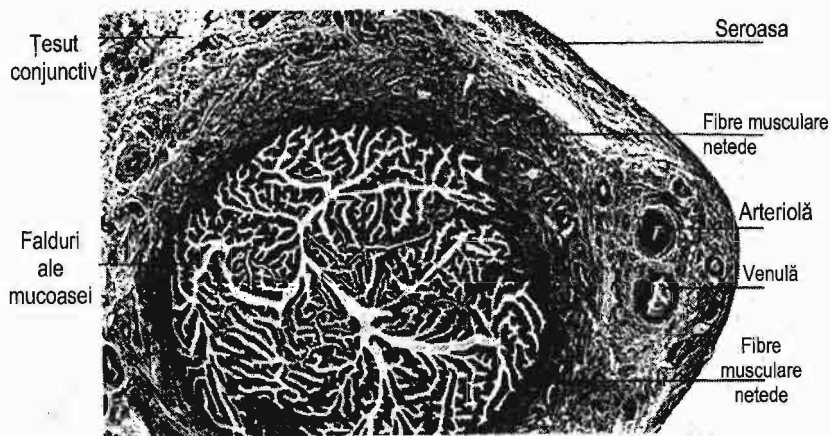


Fig. 8-6 Trompă uterină- zona ampulară

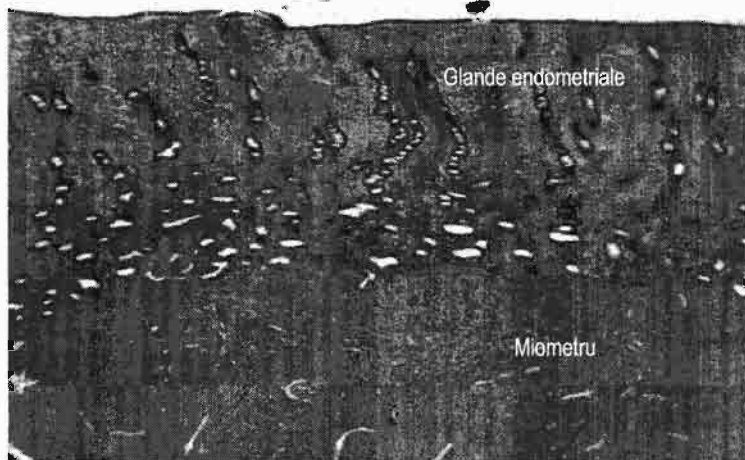
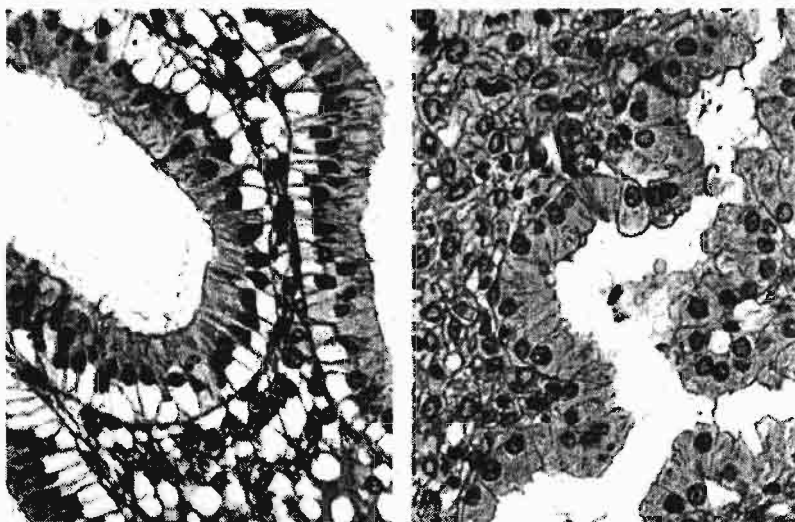


Fig. 8-7 Uter- endometru în fază proliferativă



fază incipient secretorie

fază secretorie avansată

Fig. 8-8 Endometru secretor

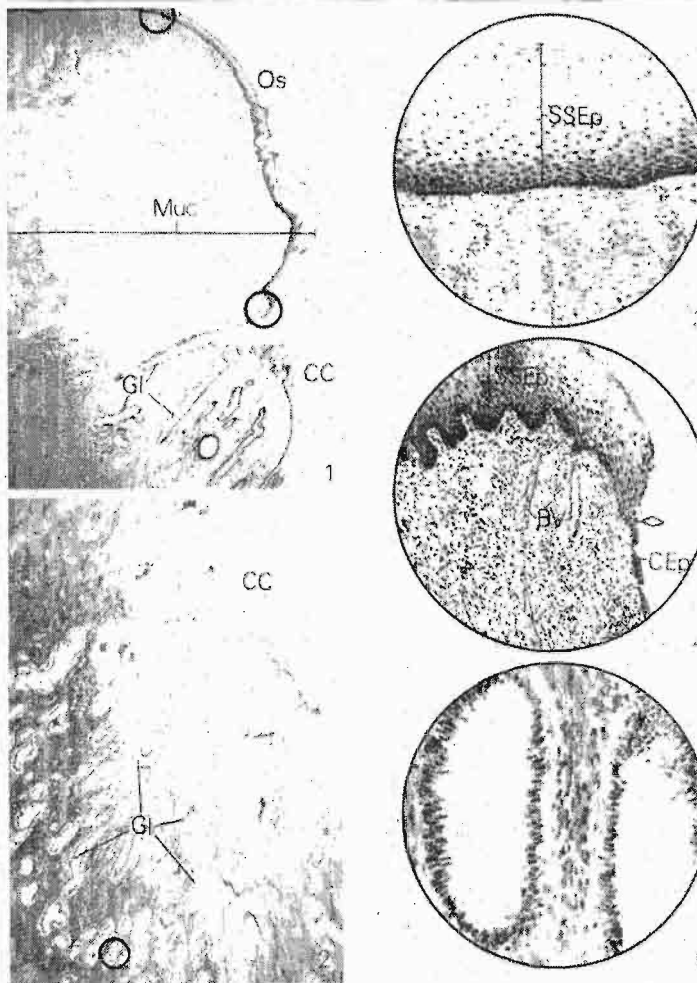


Fig. 8-9 Colul uterin

Os-ostium extern
Muc-mucoasa
CC-Canal cervical
Gl-glande cervicale

SSEp- epiteliu stratificat
pavimentos al portio
vaginalis
CEp- Epiteliu simplu prismatic
sau columnar

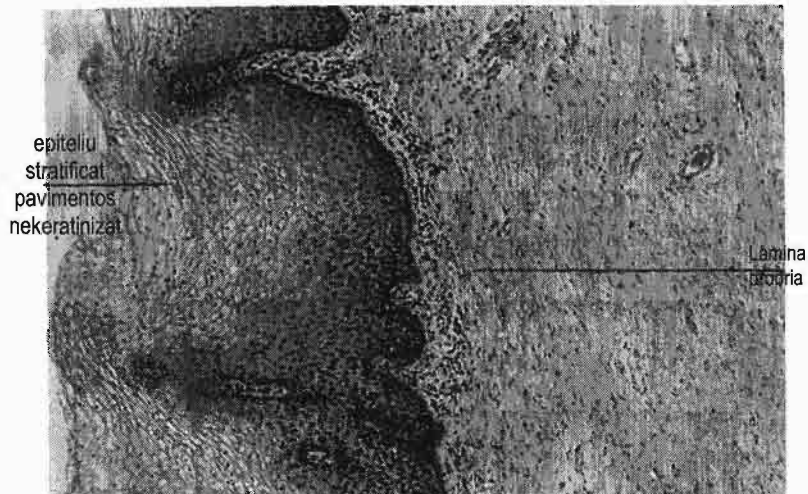


Fig. 8-10 Vaginul

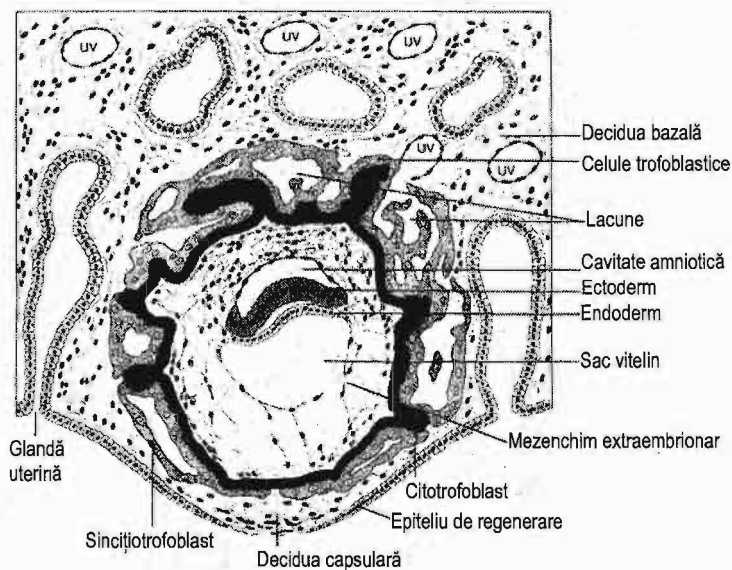


Fig. 8-11 Implantarea

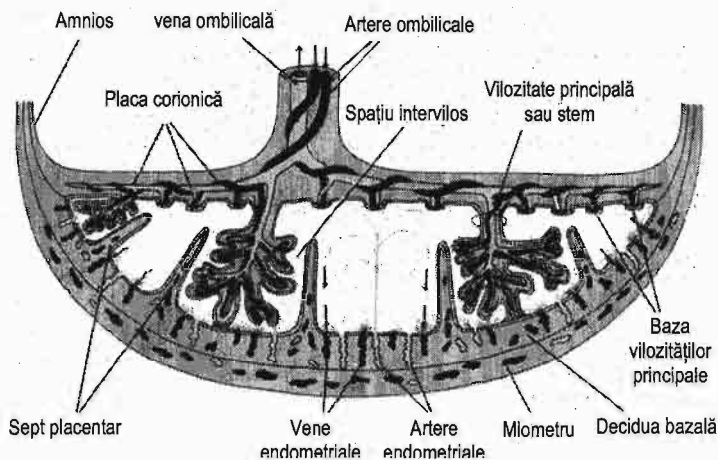


Fig. 8-12 Cîrculația fetală



S - Sincitiotrofoblast
M - Mezenchim
C - Ciotrofoblast

Fig. 8-13 Placentă în semestrul I

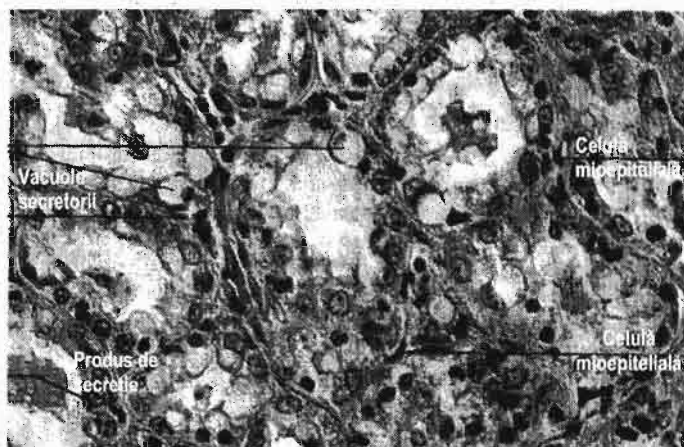


Fig. 8-14 Glanda mamară în activitate

APARATUL GENITAL MASCULIN

TESTICOLUL

Histogeneză

Sexul genetic este determinat de cromosomul y. În săptămâna a VII-a se formează testiculele. Sexul gonadal este determinat de gena *SRY* din regiunea determinantă sexuală de pe brațul scurt al cromosomului y. Gena codifică o proteină specifică cuplantă la ADN, TDF („testis determining factor”-factorul determinant testicular), responsabilă de dezvoltarea și diferențierea testiculară.

Retroperitoneal, pe peretele posterior al cavității abdominale, se vor dezvolta, din trei origini diferite, testiculele, astfel:

- Din mezodermul intermediar se dezvoltă crestele urogenitale de pe peretele abdominal posterior.
- Epiteliul mezodermic (mezoteliu celomic) tapetează crestele urogenitale.
- Celulele germinale primordiale migrează din sacul vitelin spre gonadele în curs de dezvoltare, suferind procese de diviziune și diferențiere până la stadiul de Spermatogonii.

Migrarea celulelor germinale primordiale la nivelul creștelor genitale determină inducția celulelor mezodermice ale creștelor urogenitale și celulelor mezoteliului celomic să prolifereze pentru a forma cordoane sexuale primare, apoi cordoane seminifere care vor da naștere tubilor seminiferi, tubilor dreپți și *rete testis*.

Primul stadiu de dezvoltare embrionar este cel indiferent, în care testiculele se dezvoltă pe peretele abdominal posterior din primordii indiferente ale creștelor urogenitale identice la ambele sexe. Mezenchimul dintre cordoanele seminifere va da naștere celulelor Leydig. Acestea apar la nivel testicular în ziua 54-64, începând la scurt timp după acest moment, sub stimulul hCG produse de placentă, producția de testosteron. Testosteronul stimulează dezvoltarea primordiei indiferente în testicol. Astfel, contribuie la

creșterea și diferențierea ductelor mezonefrice (Wolffiene) în ductele excretorii (spre epididim, *vas deferens* și veziculele seminale)

Celulele Sertoli produc **MIF (Müllerian-inhibiting factor-factorul inhibitor Müllerian)**, cu similitudine structurală cu TGF- β , al cărui rol este de a inhiba diviziunea celulară a ductelor paramezonefrice (Mülleriene).. Testosteronul acționează local pe ductul wolffian ipsilateral, prin cuplarea la o proteină-receptor specifică intracelulară cu afinitate înaltă. Complexul receptor-hormon se leagă la ADN, reglând transcripția genelor specifice care guvernează dezvoltarea în continuare a tractului genital.

Nivelul testosteronului scade până la dispariție, până în săptămâna 10-12; insensibilitatea ductelor wolffiene la testosteron conduce la nediferențierea epididimului, ductului deferent și a veziculelor seminale. Nivelul său poate fi rareori crescut la fetei feminine ceea ce conduce la diferențierea ductelor wolffiene în organe definitive masculine (în cazul administrării de androgeni la mame sau în sindroamele adrenogenitale congenitale). La sexul masculin, fuziunea septului uro-rectal cu placa cloacală, într-o manieră tip „fermoar”, determină diviziunea structurii în membrana anală situată posterior și membrana urogenitală situată ventral. Faldurile urogenitale fuzionează pentru a forma o porțiune a peretelui uretrei peniene și faldurile labio-scrotale fuzionează pentru a forma scrotul.

Dezvoltarea organelor genitale externe începe tot din stadiul sexual indiferent, datorită acțiunii dihidro-testosteronului- DHT (obținut din testosteron prin conversia realizată de 5 α -reductază) care determină sexul hormonal (alături de testosteron și MIF). DHT inițiază masculinizarea OGE. Deficiențe ale dezvoltării OGE masculine pot apare în condițiile unei secreții reduse de testosteron, un deficit al 5-alfa-reductazei sau insensibilitatea la DHT (feminizare testiculară). Deficite enzimactice reduse și sensibilitatea mai redusă la hormonii androgeni pot determina dezvoltarea masculină parțială (penis redus, *hipospadias*, formarea deficitară a scrotului. Efectele DHT încep în aproximativ a 70-a zi cu închiderea depresiunii uretrale și se termină cam în săptămâna 18-20.

În a XXVI-a săptămână de gestație are loc descinderea datorită creșterii diferențiale a cavității abdominale și a producerii de testosteron, cu scurtarea gubernaculumului (ligament sensibil la testosteron, care conectează polul inferior al fiecărui testicol cu scrotul în curs de dezvoltare). Are loc trecerea prin canalul inghinal. În cazul obstrucție acestuia, se produce criptorhidismul (testicule necoborâte) care apare la circa 30% din prematuri și la circa 1% din noi născuții la termen. Această anomalie determină modificări histologice ireversibile și este însoțită de creșterea riscului de cancer testicular. Din aceste motive, se recomandă efectuarea unei orhiopexii, prin care se plasează testiculele la nivelul scrotului, până la vârsta de 2 ani.

Testiculele se dezvoltă în cavitatea abdominală și apoi coboară în scrot, unde sunt suspendate la capetele **cordoanelor spermatice**.

Structura histologică testiculară cuprinde următoarele componente:

- **Tunica vaginalis** – sac seros derivat din peritoneu care acoperă parțial suprafața anterioară și laterală a fiecărui testicol;
- **Tunica albuginea** – capsulă de țesut conjunctiv fibros, tapetată de un strat de țesut conjunctiv lax puternic vascularizat- **tunica vasculosa** și se îngroașă posterior- **mediastinum testis**, din care pornesc **septuri** incomplete de țesut conjunctiv pentru a divide organul în aproximativ 250 de compartimente- **lobuli testiculari**;
- **Lobulii testiculari** – compartimente intercomunicante în formă de piramidă, separate prin septuri conjunctive incomplete; fiecare conține 1-4 **tubi seminiferi**; tubii sunt înveliți de o stromă conjunctivă laxă, cu vase - capilare fenestrate, nervi și grupe de celule interstițiale dispuse în cordoane, cu numeroase vase capilare și limfatice interpuse;
- **Celulele interstițiale Leydig** au 30-40 μm și sunt tipic secretante de steroizi- rotund-polygonale localizate în regiunile interstițiale dintre tubii seminiferi, 1-2 N rotunzi centrali, mari, cu heterocromatină la periferie, 1-2 n, numeroase mitocondrii,

aparat Golgi bine dezvoltat, multe picături lipidice (esteri de colesterol) ca precursori de testosteron, **cristale Reinke** (incluzii filamentoase proteice cristaloid), microvili, joncțiuni gap între celulele adiacente; prezintă funcție de celule endocrine care produc și secretă **testosteron**, aproximativ 7 mg/zi; secreția este stimulată de **LH (ICSH)** produs de hipofiză; la embrion sunt stimulate de **hCG** să secrete testosteron, conducând la diferențierea OGE ale fătului masculin; celulele se maturează și își încep secreția în timpul pubertății determinând spermatogeneza și diferențierea caracterelor sexuale secundare;

- **Tubii seminiferi** – lungime de 30 - 70 cm, cu diametru de 150 - 250 μ m, înveliți de o capsulă conjunctivă fibroasă compusă din câteva straturi de fibroblaste și miocite sau **celule mioide** situate imediat în vecinătatea MB; încep în fund de sac la periferie și formează traiecte tortuoase prin lobulii testiculari și apoi se îngustează în segmente scurte, drepte - **tubii drepti** tapetați de un epiteliu simplu cubic format din celule Sertoli; ei fuzionează realizând o rețea în mediastinum testis- **rete testis (rețeaua lui Haller)** tapetată de un epiteliu polimorf – celule pavimentoase, alternând cu celule cubice și prismatice; tubii seminiferi sunt tapetați de un epiteliu gros, complex- **epiteliul seminifer sau germinal**, alcătuit din 6-8 straturi care conțin celule spermatogenice din care se dezvoltă spermatozoizii, proces denumit spermatogeneză și celule Sertoli, cu multiple funcții, în principal de suport:

Celulele Sertoli prezintă următoarele aspecte morfologice:

- sunt elongate, piramidale, cu baza pe MB și capetele apicale spre lumen; extind numeroase procese laterale în jurul celulelor spermatogenice;
- N sunt palizi ovalari, cu frecvente indentații și nucleol evident $\pm$ cromatină nucleolo-asociată;
- REN bine reprezentat, RER moderat de abundent, mitocondrii numeroase, lizozomi frecvenți, aparat Golgi bine dezvoltat, microtubuli, microfilamente apicale;
- R pentru FSH pe membrana plasmatică;

- joncțiuni gap pentru cuplarea chimică, ionică; zonule occludens între celulele adiacente, lângă baza lor, divizând lumenul tubului seminifer într-un **compartiment bazal**-schimburi cu sângele și un **compartiment adluminal**- nu realizează schimburi cu sângele; aceste joncțiuni realizează **bariera sânge- testicol** care protejează celulele spermatogenice de reacțiile autoimune.

Funcțiile celulelor Sertoli sunt:

- susțin, protejează și nutresc celulele spermatogenice;
- fagocitează excesul de citoplasmă eliminat de spermatidele în curs de maturare;
- facilitează eliminarea spermatozoidilor prin microtubulii și microfilamentele apicale;
- secretă **fluidul testicular** în lumen, cu rolul de a transporta spermatozoidii prin tubii seminiferi către ductele genitale;
- **produc hormonul anti-Müllerian**, de natură glicoproteică care determină la embrion regresia ductelor Mülleriene (paramezonefrice) la feții masculini; testosteronul stimulează dezvoltarea structurilor ce provin din ductele mezonefrice (Wolf);
- sintetizează **ABP (androgen binding protein)**, sub influența FSH; ABP asistă menținerea concentrației necesare a testosteronului în tubii seminiferi astfel încât spermatozoidii pot înainta în diferențiere;
- secretă **Inhibina**, care inhibă sinteza și eliberarea FSH de către hipofiză;
- sintetizează MB a tubilor seminiferi;
- convertesc testosteronul în estradiol.

Spermatogeneza

Spermatogeneza reprezintă procesul de formare al spermatozoidilor, prezintă o durată de $64 \pm 4-5$ zile, având trei faze:

- **Spermatocitogeneza;**
- **Meioza;**
- **Spermiogeneza.**

Spermatogeneza nu are loc simultan sau sincron în toți tubii seminiferi, ci într-o **undă de val de maturare**, realizând **ciclul epiteliului seminifer**. Celulele fiice rămân conectate prin punți intercelulare, rezultând un sincițiu responsabil pentru dezvoltarea sincronă a celulelor germinale de-a lungul unui tub seminifer și diferită față de un alt tub seminifer.

Celulele spermatogenice prezintă citoplasme palide, putând fi observați doar nucleii în colorațiile uzuale.

Spermatogonia este o celulă germinală diploidă, localizată în vecinătatea MB a epiteliului seminifer, în 1-3 straturi, având diametrul de 12 μm . Sunt 3 tipuri:

- **A_p** sau palidă tip A este ovalară, aplatizată, cu N ovalar, palid, cu 1-2 nucleoli, cu mitocondrii sferice, aparat Golgi redus și numeroși ribozomi liberi, devine mitotic activă la pubertate
- **A_d** sau întunecată (dark) tip A este celula stem, inactivă mitotic (în stadiul G₀), ovalară, cu N întunecat, cu potențialul de a reactiva mitoza și a deveni A_p și cu capacitate de autoreproductibilitate
- **B** provine din A_p, au formă rotundă, mai mare, cu N sferici cu heterocromatină, n rar evident, citoplasma mai colorată, suferă mitoze și devine Spermatocit I.

Spermatocitul I este o celulă mare, diploidă, care suferă I diviziune meiotică, în urma căreia devine spermatocit II. Sunt cele mai mari celule ale liniei spermatogenice, nucleii lor fiind situați cam la mijlocul înălțimii epiteliului germinal, cu cromozomii în diferite stadii ale procesului de înrulare. Profaza I meioze durează 22 de zile, timp în care se realizează crossing-over-ul. Profaza parcurge etapele de leptoten, zigoten, pahiten, diploten și diakineză (separarea cromozomilor), având o durată lungă, de circa 22 zile. Urmează metafaza și anafaza (cu migrarea cromozomilor spre cei 2 poli).

Spermatocitul II este o celulă haploidă, intră rapid (în circa 8 ore) în cea de-a II-a diviziune meiotică (diviziune ecuatorială), are o interfază foarte scurtă, fără faza S, pentru a forma spermatidele. Spermatocitele II au jumătate din mărimea spermatocitelor I, cromatina este mai condensată, omogenă, fără nucleol.

Spermatidele prezintă jumătate din mărimea spermatocitului II (6-8 μm), sunt localizate în vecinătatea lumenului tubului seminifer, N prezintă zone de cromatină condensată, o pereche de centrioli, mitocondrii R liberi, REN, aparat Golgi dezvoltat, citoplasmă eozinofilă. Dintr-o spermatogonie Ad rezultă 16 spermatide la specia umană.

Spermiogeneza

Spermiogeneza reprezintă un proces unic de citodiferențiere prin care spermatidele pierd o mare parte din citoplasmă și devin spermatozoizi care vor fi eliberați în lumen; cuprinde 4 faze:

- **Faza Golgiană:** formarea unor granule preacrosomale din complexul Golgi, care fuzionează într-o vezicolă acrosomală care devine atașată la capătul anterior al membranei nucleare a spermatidei; centriolii migrează la distanță de N, pentru a forma axonema flagelară (9 dublete periferice și un dublet central); apoi centriolii migrează înapoi către N pentru a asista formarea piesei de legătură asociată cozii;
- **Faza de capișon:** expansiunea veziculei acrosomale peste $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ din N, formând capișonul acrosomal;
- **Faza acrosomală:** reorientarea spermatidei, N devine condensat, aplatizat și localizat în regiunea capului, mitocondriile agregă în jurul porțiunii proximale a flagelului care se dezvoltă în piesa mijlocie a cozii; spermatidele se elonghează, facilitate de câte un cilindru temporar de microtubuli denumit manșeta; la sfârșit, spermatidele devin orientate cu acrosomul către baza tubului seminifer;
- **Faza de maturare** este caracterizată prin pierderea excesului de citoplasmă (corp rezidual) și a punților citoplasmatice care conectează spermatidele ca într-un sincițiu; citoplasma eliminată e fagocitată de celulele Sertoli; faza e completă când spermatozoizii imobii sunt eliberați în lumen, mai întâi coada-proces denumit Spermatie; când părăsesc epididimul devin motili, fiind capacitați în sistemul reproductiv feminin. Proteinele baze asociate acizilor nucleici: 3 etape în sinteza

histonelor: somatică, bazică și bazică matură (arginină, cisteină) care îi conferă capacitatea funcțională. Capacitatea se încheie la fuziunea membranei plasmactice cu membrana acrosomală, în momenteleliberării, cu posibilitatea deschiderii unor canale de Ca.

Spermatozoidul are o lungime totală de 60 μm , fiind format din următoarele componente:

- **Capul** are circa 5 μm , este aplatizat, cu N dens, omogen, cu 23 cromozomi; acrozomul sau capișonul acrosomal conține enzimehidrolitice: fosfatază acidă, neuraminidază, hialuronidază, proteaze- din care una cu activitate tripsin-like: acrosina; enzimele asistă penetrarea coroanei radiate și a zonei pellucida; eliberarea enzimelor poartă denumirea de reacție acrosomală (permite fertilizarea unispermică).
- **Cooda sau flagelul** este compus din:
 - **Gâtul** conține proximal centriolii, apoi piesa de legătură care e atașată la 9 fibre dense externe a restului de coadă;
 - **Piesa intermediară** are 5-9 μm , se extinde de la gât la annulus, conține axonema, 9 fibre dense externe și o lamă de mitocondrii dispuse în spirală;
 - **Piesa principală** are 40-50 μm , se extinde de la annulus la capăt și conține axoneme cu fibre dense înconjurate de o tunică fibroasă cu cordoane circumferențiale (din filamente intermediare);
 - **Piesa terminală** are 5-10 μm și conține axonemă și o membrană plasmatică înconjurătoare, din care distal rămân doar dubletele centrale; piesa intermediară, principală și terminală au împreună circa 55 μm și prezintă mișcări datorită interacțiunii microtubulilor, ATP-ului, dineinei (proteină cu activitate ATP-azică).

Reglarea spermatogenezei implică concurența mai multor factori:

- **Temperatura testiculară** critică (în jur de 35 ° C) prin existența plexului venos pampiniform care înconjură fiecare

arteră testiculară și formează un schimb contracurent de căldură, evaporarea transpirației de la nivelul scrotului și contracțiile mușchiului cremaster a cordonului spermatic.

- **Interacțiuni hormonale:**

- **GnRH** stimulează secreția și eliberarea de **LH (ICSH)** și de **FSH** de către hipofiză;
- **LH** sau **ICSH** stimulează celulele Leydig să producă **testosteron**; Testosteronul e necesar pentru dezvoltarea normală a celulelor germinale și a caracterelor sexuale secundare; testosteronul exercită un efect de feed back negativ asupra secreției de LH;
- **FSH** determină sinteza de **ABP** de către celulele Sertoli; ABP cuplează testosteronul și îl menține la nivele înalte; ABP poate cupla E sau P, inhibând spermatogeneza; **Inhibina** împiedică secreția de FSH.

DUCTELE GENITALE

Ductele intratesticulare sunt:

- **Tubii drepți:** scurți, drepți, tapetați de epiteliu simplu cubic, cu microvili și câte un flagel sau cil (provin din celulele Sertoli, în porțiunea lor inițială);
- **Rete testis (Haller):** labirint plexiform de canale tapetate de epiteliu simplu cubic sau polimorf, în care numeroase celule prezintă câte un flagel sau cil luminal.

Ductele extratesticulare sunt:

Ducte sau conuri eferente prezintă o lungime de 15-20 cm și, prin fuziune, realizează capul epididimului; compus dintr-o colecție de 10-20 de tubi care pornesc de la rete testis, puternic spiralate, formând 6-10 mase conice, denumite *coni vasculosi*; înconjurate de un strat fin de mușchi neted subdiacent MB epiteliale; tapetate de epiteliu simplu, compus din grupe alternante de celule cubice neciliate și celule prismatice ciliate, conferindu-i un aspect caracteristic festonat; funcția îndeplinită este cea de reabsorbție a fluidului spermatic, fapt demonstrat de prezența complexelor endocitotice apicale, observabile în ME

Ductul epididim prezintă o lungime de 7,5 cm, având de fapt o lungime de 4-6 m, fiind puternic spiralat; este înconjurat de țesut conjunctiv, vase, cu care realizează corpul și coada epididimului; înconjurat de un strat circular de mușchi neted care prezintă contracții peristaltice care asistă transportul spermei către ductul deferent; tapetat de epiteliu pseudostratificat, dispus pe o MB, cu următoarele tipuri de celule componente:

- **Celule bazale:** rotunde, nediferențiate, servesc drept precursori ale celulelor principale;
- **Celule principale:** prismatice, prevăzute cu stereocili (microvili lungi, neregulați, imotili), cu tendința de aglutinare, datorită prelucrării histologice, în flacără de lumânare, aparat Golgi dezvoltat, RER, lizozomi, vezicule pinocitotozice și matelat apical sugerând funcția de resorbție a fluidului; secretă glicerofosfocolină care probabil inhibă capacitatea (procesul prin care spermatozoizii devin capabili de fertilizare), acid sialic, glicoproteine, steroizi care au ca funcție activarea dineinei, maturarea spermatozoizilor și fagocitoza.
- **Celule în halo (limfocite intraepiteliale).**

Ductul sau vas deferent are o lungime de circa 40 de cm, prezintă o porțiune dilatată înainte de intrarea în prostată, regiune denumită ampulă, reprezentând locul unde se realizează joncțiunea cu veziculele seminale, fiind tapetat de un epiteliu gros și faldat; în porțiunea terminală a ampulei, veziculele seminale se atașează ductelor, musculatura se termină după ampulă, peretele este gros, muscular, cu strat intern și extern dispuse longitudinal și strat mijlociu dispus circular; lumenul este îngust, neregulat, fiind tapetat de epiteliu pseudostratificat prismatic, similar celui de la nivelul epididimului; lamina proprie este compusă din țesut conjunctiv elastic.

Ductul ejaculator reprezintă o parte a cordonului spermatic, cu traseu ascendent, care conține artera testiculară, plexul pampiniform, nervi, mușchiul cremaster; epiteliul de tapetare este simplu sau bistratificat sau pseudostratificat, fiind compus din celule prismatice prevăzute cu stereocili, cu capacitate secretorie, la care se adaugă celule bazale; reprezintă continuarea dreaptă a ductului deferent.

dincolo de locul de joncțiune cu veziculele seminale, nu prezintă perete muscular, intră în prostată și se termină într-o fantă a *colliculus seminalis*, în uretra prostatică; funcțiile sunt cele de propulsie, secreție, absorbție și de rezervor, prin zona ampulară.

GLANDELE GENITALE ACCESORII

VEZICOLELE SEMINALE

Veziculele seminale sunt localizate pe perețele posterior al vezicii urinare, paralel cu ampula, fiind alcătuite din tubi tortuoși de circa 15 cm lungime, ca diverticuli ai canalelor deferente, fiind astfel reduse la o lungime de 5 cm;

- Epiteliul de tapetare este pseudostratificat, cu înălțime variabilă după nivelul testosteronului, mucoasa este puternic faldată; celulele epiteliale conțin abundant pigment de lipocrom (și la nivel ampular), dispus în granule secretorii, determinând tenta colorației acestui epiteliu, aparatul Golgi este dezvoltată, mitocondriile sunt numeroase, RER este abundant, caracteristicile celulare fiind cele corespunzătoare secreției proteice;
- Lamina propria este alcătuită din țesut conjunctiv fibro-elastic;
- Musculara este compusă dintr-un strat intern circular și unul extern longitudinal de mușchi netezi;
- Adventicea este alcătuită din țesut conjunctiv fibro-elastic.

Funcția îndeplinită este cea de secreție de fluid alcalin, galben, vâscos, conținând substanțe care activează sperma: fructoză, citrat, acid ascorbic, inozitol, prostaglandine, proteine, carbohidrați, reprezentând și o sursă energetică pentru motilitatea spermatozoizilor; constituie circa 70% din sperma ejaculată. Funcționalitatea lor este hormonodependentă.

PROSTATA

Prostata reprezintă cea mai mare glandă accesorie a sistemului masculin de reproducere, fiind localizată inferior vezicii urinare, înconjurând porțiunea prostatică a uretrei.

Din punct de vedere al creșterii sale și a maturării sale funcționale, aceasta are loc până la aproximativ 20 de ani, când atinge 4,5 cm înălțime, 3,5- 4 cm lățime și 3 cm lungime.

Histogeneza și diferențiere

Prostata se diferențiază din țesutul mezenchimal al sinusului urogenital. Procesul de înmugurire epitelială are loc începând din săptămâna a 10-a a vieții embrionare. Când nivelul androgenilor produși și secretați de către testiculul fetal ajunge la maximum, este inițiată și diferențierea celulelor secretorii. Proliferarea mugurilor epiteliali uretrali în țesutul mezenchimal începe în vecinătatea deschiderii ductelor mezonefrice. La sfârșitul săptămânii a 11-a, epiteliul prezintă aspect stratificat și lumenul este prezent doar în porțiunea centrală sau terminală.

În perioada cuprinsă între săptămâna a 11-a și a 14-a, se constată o multiplicare a numărului de celule epiteliale. Epiteliul primitiv al glandelor tubulo-acinare este constituit din 3-5 straturi celulare rotunjite, cu numeroase prelungiri citoplasmice. Celulele apicale devin prismatice, cu nucleii ovalari, centrali și granulații apicale.

În perioada cuprinsă între săptămâna 8 și 14, într-un micromediu bogat atât în de androgeni cât și de estrogeni, celulele uretrale și prostatice sunt pozitive histochimic pentru fosfataza acidă. În aceeași perioadă încep să apară și celulele neuroendocrine care sunt intens pozitive pentru chromogranină A, serotonină și/sau calcitonină.

În săptămânile 15-16, sub influența estrogenilor materni, se dezvoltă epiteliul scuamos glicogenizat, printr-un proces similar metaplaziei scuamoase, proces care are loc preferențial în ductele apropiate de *veru montanum*. Acest fenomen este însoțit de reducerea diametrului celulelor epiteliale și apariția unor celule triunghiulare similare celor bazale din prostata diferențiată.

Dezvoltarea postnatală a prostatei parcurge trei mari etape: regresia postnatală, perioada staționară până la pubertate și perioada de maturare.

La câteva luni postnatal, epiteliul metaplazic al ductelor glandulare este înlocuit de epiteliu pseudostratificat. Celulele bazale inițiază creșterea mugurilor epiteliali și sunt delimitate de o membrană bazală groasă înconjurată de un strat de țesut conjunctiv

bogat în fibroblaste. Ulterior, celulele glandulare dezvoltă un reticul endoplasmic rugos și un complex Golgi bine reprezentate.

Până la 14 ani, prostata este compusă predominant din structuri ductale. Celulele capătă aspecte secretorii, citoplasmele devin intens PAS și Alabastru Alcian pozitive (la pH 3), ceea ce atestă secreția de proteoglicani neutri.

După 15 ani, apar înmuguriri ductale care dau naștere structurilor alveolare sau acinare, cu proliferări papilare intraluminale. Celulele secretorii devin mature, exprimând forma secretorie a izoenzimei fosfatazei acide, cât și antigenul specific prostatic. Acinii periferici păstrează un fenotip relativ nediferențiat până în jurul vârstei de 16-18 ani. Ulterior aceste celule dispar dar reapar în unele hiperplazii prostatice benigne și în unele cazuri de carcinoame.

Structură histologică

Prostata este formată din componente glandulare și non-glandulare combinate și delimitate de o capsulă. **Țesutul non-glandular** este concentrat în zona antero-medială și determină aspectul anterior convex al organului. **Țesutul glandular** este compus din patru componente care derivă din segmentele uretrei prostatice.

Uretra prostatică are aproximativ 3-4 cm și este compusă din segmentul proximal și distal, de lungime aproximativ egală, realizând între ele un unghi de aproximativ 35 de grade.

Pe peretele posterior al segmentului distal proemină *veru montanum* (*colliculus seminalis*). La vârful acestei zone, o invaginare denumită **utricul prostatic** (vestigiu al porțiunilor terminale fuzionate ale ductelor Mülleriene paramезonefrice) pătrunde în parenchimul prostatic. **Ductele ejaculatorii** pătrund în prostată de fiecare parte a orificiului utriculului prostatic. Ca și acestea, 95% din ductele excretorii ale glandelor prostatice se deschid la nivelul segmentului distal.

Mucoasa uretrei este alcătuită din epiteliu de tapetare (uroteliu) și lamina propria bine vascularizată. Musculara este compusă din două straturi de musculatură netedă, intern longitudinal și extern circular. Fasciculele musculare circulare reprezintă o continuare a

straturilor musculare circulare îngroșate ale sfincterului vezical intern.

Prostata constă în **30-50 de glande tubulo-alveolare** aranjate în trei straturi concentrice: un strat intern de **mucoasă**, un strat intermediar de **submucoasă** și un strat **periferic** care conține glandele prostatice principale.

Glandele mucoasei secretă direct în uretră, pe când glandele submucoasei și glandele principale prezintă ducte care se deschid în sinusurile prostatice localizate de fiecare parte a crestei uretrale, pe peretele posterior al uretrei.

Parenchimul prostatic adult este divizat în teritorii distincte anatomic și clinic, după cum urmează:

Segmentul proximal conține doar 5% din țesutul glandular prostatic, reprezentând aproape în întregime zona de tranziție, conținând glandele mucoasei. Această zonă este evidentă în plan de secțiune coronar oblic, de la *veru montanum* la colul vezical, fiind compusă din doi lobi mici, ale căror ducte se deschid în sinusurile uretrale laterale la nivelul angulației uretrei prostatice și la marginea inferioară a sfincterului preprostatic. Sfincterul preprostatic este alcătuit dintr-o bandă subțire de țesut muscular neted care înconjură segmentul proximal al uretrei prostatice. Ductele acestor glande se extind lateral în jurul marginii sfincterului, apoi se orientează anterior, ramificându-se spre colul vezical.

Țesutul glandular al zonei centrale este aplatizat antero-posterior, fiind dispus sub forma unui con cu baza orientată proximal. **Zona centrală** prostatică reprezintă circa 25% din masa glandulară. Histogenetic, originea acestei zone se află în incluziile celulelor ductelor mezonefrice. Ductele glandulare se deschid pe convexitatea *veru montanumului* și înconjură orificiile ductelor ejaculatorii. Aspectele morfologice ale celulelor acestei zone sunt particulare: mai voluminoase, cu citoplasmă slab bazofilă și nuclee mari, dispuși la nivele diferite.

Zona periferică corespunde glandelor prostatice principale și conține circa 70% din țesutul glandular al prostatei. Ductele glandulare ale acestei zone părăsesc organul la nivelul recesurilor postero-laterale ale peretelui uretral, având un traiect extins de la

baza *veru montanumului* până la apexul glandei. Zona periferică reprezintă situsul histogenetic electiv al carcinoamelor. Diagnosticul clinic este facilitat de posibilitatea palpării acestei zone la examinarea rectală.

Regiunea periuretrală conține glandele mucoasei și submucoasei. Această regiune reprezintă o parte a zonei de tranziție, fiind alcătuită din ducte fine și sisteme acinare abortive, dispuse de-a lungul segmentului proximal al uretrei prostatice. În fazele avansate ale hiperplaziei prostatice benigne, această zonă poate suferi un proces de creștere, mai ales datorat componentelor stromale, determinând o compresie uretrală marcată, urmată de retenție urinară.

Zona de tranziție și regiunea periuretrală reprezintă situsurile de elecție exclusive pentru dezvoltarea hiperplaziei prostatice benigne. Proliferarea benignă originară în zona de tranziție induce formarea pseudolobulilor laterali.

Țesuturile non-glandulare prostatice includ: capsula, stroma fibromusculară, sfincterul preprostatic și sfincterul striat.

Capsula delimitează cea mai mare parte a prostatei, putând fi discontinuă la nivelul apexului și anterolateral. Deși prezintă o variabilitate marcată a proporției dintre cele două componente structurale, se pot delimita două straturi: stratul intern este compus din fibre musculare netede cu dispoziție transversală și stratul extern este bogat în fibre de colagen.

Capsula prostatică devine mai groasă posterior prin fuzionarea cu fascia Denonvilliers, care obliterează toate spațiile dintre prostată și rect, cu persistența doar a unor mici grupe de adipocite prin care trec fibrele nervoase pentru veziculele seminale, prostată și corpii cavernoși. Celulele musculare netede se pot extinde spre fascia Denonvilliers, având un traiect vertical sau se pot concentra în zona centrală a fasciei, fiind confundate cu elemente ale rectului în specimene de prostatectomie radicală.

Vasele urmează traseul fibrelor nervoase, ramificându-se pe versantul extern al glandei, penetrând capsula și pătrunzând spre segmentul distal al uretrei prostatice printre ductele zonelor periferică și centrală. De fiecare parte a colului vezical pătrunde câte

un ram arterial major, se orientează către *veru montanum* și vascularizează regiunile periuretrale și de tranziție.

Stroma fibromusculară anterioară se extinde distal de la colul vezical spre suprafețele antero-mediale prostatice și se întâlnesc apoi la apex. Zona internă este în contact proximal cu sfincterul preprostatic și zona de tranziție și distal, cu sfincterul striat. Este realizată din benzi compacte de celule musculare netede, cu orientare predominant verticală. Între fasciculele musculare se observă țesut conjunctiv dens.

Sfincterul preprostatic este format din fibre paralele care înconjură porțiunea proximală a uretrei și ajung la nivelul detrusorului. Rolul său este de a preveni fluxul retrograd al fluidului seminal din uretra distală, în timpul ejaculării. Fibrele componente ale sfincterului se întrepătrund cu stroma fibromusculară.

Sfincterul striat este format din fascicule de fibre musculare striate, dispuse uniform. Fibrele musculare striate pot pătrunde profund în țesutul glandular al zonei periferice, în vecinătatea apexului. Sfincterul este incomplet postero-lateral.

Țesutul glandular este divizat didactic în **sistem ductal** și **componentă secretorie**, acinară sau alveolară. Diferențele între cele două componente constau doar în arhitectonia generală. Unitățile acinar-ductale sunt tapetate de celule epiteliale prismatice secretorii. Atât celulele acinare cât și cele ductale exprimă imunohistochemic antigenul specific prostatic (PSA) și fosfataza acidă. Orificiile ductelor excretorii principale ale zonei periferice se formează la nivelul peretelui uretrei prostatice distale și în vecinătatea lor se deschid și 3-4 ducte accesorii. Ramificațiile ductelor dau naștere acinilor care sunt distribuiți mai ales de-a lungul ductului principal, între uretră și capsulă. Stroma periuretrală nu conține acini și în partea externă a zonei periferice, sub capsulă, se observă doar acini. În zona de tranziție, se observă o morfologie similară dar cu ramificații mai numeroase.

Stroma zonei de tranziție este compusă din fascicule compacte de fibre musculare netede, pe când stroma zonei periferice prezintă un aspect mai lax, combinat însă cu stroma anterioară fibromusculară și sfincterul preprostatic.

Epiteliul prostatic este alcătuit din mai multe tipuri celulare, realizând un **epiteliu simplu prismatic** în care se interpun arii cu aspect simplu cubic, scuamos și, ocazional, pseudostratificat. Morfologia epiteliului se află sub dependența stimulului testosteronic.

Tipurile celulare cuprind: celule cu origine endodermică: bazale, principale sau secretorii și celule cu origine în crestele neurale: endocrin-paracrine.

Celulele bazale reprezintă compartimentul proliferativ, care prin diviziune și diferențiere realizează celulele secretorii. Pot fi evidențiate prin imunomarcajul cu PCNA. Celulele proliferative sunt dispuse pe membrana bazală și sunt aplatizate, cu nucleii aplatizați, hiperchromi, citoplasma fiind redusă cantitativ.

Celulele secretorii sintetizează produși care intră în constituția lichidului seminal, incluzând PSA (protează serinică), fosfatază acidă, fibrinolizină și acid citric. Celulele zonei centrale sintetizează pepsinogen II, activator al plasminogenului și lactoferin. Celulele secretorii conțin o citoplasmă similară morfologic pentru toate zonele prostatei, cu numeroase vacuole mici, egale, cromofobe, secretorii. Densitatea acestora este mai marcată în citoplasmele celulelor secretorii din zonele periferică și de tranziție. În colorația HE, citoplasmele celulelor secretorii prezintă aspecte palide, cu excepția celor din zona centrală, unde prezintă aspect moderat acidofil. Conținutul vacuolelor este reprezentat de o fracțiune lipidică și una nonlipidică. După fixare în glutaraldehidă, vacuolele devin colorate roșu strălucitor. Substratul este considerat a fi o substanță alcalină de tipul sperminei. Profilul citokeratinic al celulelor secretorii nu înregistrează diferențe semnificative pentru zonele centrală și periferică, citokeratinele 5, 7, 8, 18, 19 fiind caracteristice. Receptorii hormonal (pentru androgeni și estrogeni) pot fi identificați la nivel nuclear.

Celulele zonei centrale prezintă un aspect mai dezordonat, grosimea epiteliului fiind variabilă și marginea apicală cu protruții luminale. Nucleii sunt corespunzător mai mari, putând crea imaginea de stratificare. Intraluminal se acumulează proteine și glicozaminoglicani care, prin calcifiere, formează **concrețiuni**

prostatice (simpexioanele Robin sau corpora amylacea), numărul lor amplificându-se odată cu vârsta. Acestea prezintă dimensiuni (diametru de până la 2 mm) și forme variate. Pe secțiunile histologice apar sub formă de corpi lamelari concentrici, acidofili.

În interiorul epiteliului apar lacune izolate de lumenul acinar sau ductal, reprezentând structuri specializate în sinteza și stocarea lactoferinei (demonstrată imunohistochimic). În jurul fiecărei lacune se observă un strat de celule epiteliale aplatizate.

Particularitățile zonei centrale o individualizează ca un organ glandular independent situat în interiorul capsulei prostatice. Se consideră că derivă histogenetic din stroma ductului wolffian și este inclusă în prostată care are originea în sinusul urogenital. Ipoteza este susținută de faptul că pepsinogenul și lactoferinul nu sunt secretați nici de zona periferică, nici de zona de tranziție a prostatei.

Celulele endocrin-paracrine sunt dispersate în tot țesutul epitelial prostatic și pot fi evidențiate electronomicroscopic, prin dublă impregnare argentică și imunohistochimic datorită expresiei de chromogranină A și enolază neuron specifică (NSE).

Aceste celule sunt situate pe stratul bazal, printre cele secretorii, cu prelungiri fine care pătrund printre celulele vecine. Raportul dintre celulele endocrin-paracrine și cele secretorii și bazale este de 1/10-20. Cea mai mare parte a lor conțin granule secretorii de serotonină. Alte substanțe biologice active specifice identificate sunt: somatostatin, calcitonină, bombesină, considerându-se că biochimic și electronomicroscopic sunt 9 tipuri diferite de granulații. Morfologic au fost clasificate în două mari tipuri: majoritatea sunt de tip „închis” și o mică parte sunt de tip „deschis”.

Uroteliul tapetează uretra prostatică, putând fi uneori extins, pe distanțe variabile în ductele principale prostatice. Celulele componente prezintă o cantitate redusă de citoplasmă și nu prezintă elemente de maturare spre lumen. Suprafața lor luminală poate fi delimitată de un strat de celule prismatice asemănătoare celor din zona periferică a prostatei.

Interacțiunile de adeziune dintre celulele epiteliale și cele stromale includ un număr mare de molecule de matrice extracelulară, constituenți ai membranelor bazale și receptori ai acestora de tip

integrinic. Printre aceștia, collagenul de tip IV este cel mai important, la care se poate adăuga laminina care conferă capacitatea de adeziune, de proliferare și de invazie, collagenul de tip VII, proteoglicanii heparansulfati și entactina.

Lamininele cunoscute sunt de șapte tipuri, fiind toate compuse dintr-un lanț greu (alfa) și două lanțuri ușoare (beta și gamma), dispuse într-un aranjament cruciform. S-au identificat nouă sublanțuri genetic distincte de laminină, dintre care în membranele bazale sunt prezente următoarele: $\alpha 1$ (A), $\alpha 2$ (M), $\beta 1$ (B1), $\beta 2$ (S), $\alpha 3$, $\beta 3$ și $\gamma 3$. În prostată, celulele startului bazal exprimă receptori $\alpha 6$, $\beta 1$ ai lamininei, $\alpha 2$, $\beta 1$ ai collagenului și $\alpha 6$, $\beta 4$, asociat cu formarea de desmozomi. Receptori $\alpha 6$, $\beta 1$ formează depozite cu aspect de bandă cu mare densitate la situsurile de co-localizare cu liganzii corespunzători, demonstrând că acest tip de receptori realizează predominant interacțiunile de adeziune în prostata umană.

Receptorii integrinici reprezintă glicoproteine transmembranare, ca și complexe heterodimerice asamblate printr-o asociere necovalentă de sublanțuri alfa și beta. Funcția lor este critică în inducția și diferențierea celulară *in vitro*.

Celulele bazale prezintă o distribuție polarizată a proteinelor desmozomice BP 180, BP 230, HD 1, receptori integrinici asociați $\alpha 6$, $\beta 4$, sublanțul lamininic $\gamma 2$ asociat filamentelor de ancorare și collagenul tip VII al fibrilelor de ancorare. Formarea hemidesmozomilor stabili contribuie semnificativ la menținerea structurilor diferențiate în condiții normale și de hiperplazie.

Datele oferite prin studiile de hibridizare *in situ* (ISH) sugerează că membranele bazale sunt produse în special de celulele bazale și mai puțin de celulele stromale. De aici s-a conturat conceptul că integritatea și funcțiile biologice ale celulelor bazale în dezvoltarea normală a prostatei se mențin prin interacțiuni de adeziune cu membrana bazală.

Membranele bazale neoplazice sunt diferite în compoziție față de cele normale, laminina 5 asociată hemidesmozomilor, collagenul tip VII, IV (lanțurile $\alpha 5$ și $\alpha 6$) sunt absente. Susceptibilitatea diferită a membranelor bazale la tratarea cu pepsină sugerează suplimentar și

diferențe conformaționale ale membranelor bazale în condiții neoplazice. Membranele bazale neoplazice exprimă nivele ridicate de ARNm pentru laminina S. Tehnicile computerizate de marcaj dublu demonstrează că densitatea receptorilor integrinici se reduce considerabil.

Compartimentul proliferativ în prostata normală și hiperplazică este reprezentat de celulele bazale. Hiperplazia prostatică benignă ar putea fi indusă de creșterea numărului de celule responsive din stratul bazal iar carcinoamele din transformarea celulelor stem care capătă unele caractere ale celulelor secretorii, sub influența stimulului androgenic. Compartimentul proliferativ este androgen independent dar conține celule țintă care sunt androgen-sensibile.

În glanda fetală și infantilă nu s-a observat imunoreactivitate pentru receptorii estrogenici în celulele epiteliale ci doar în cele stromale, cu un maxim de intensitate la circa 3-4 luni. Imunoreactivitatea receptorilor androgenici este prezentă în celulele metaplazice. Tipul 1 al 5-alfa-reductazei este depistat în majoritatea nucleilor celulelor epiteliale și mai rar și tipul 2.

Pentru evaluarea diferențierii prostatei normale și tumorale sunt utili o serie de **markeri corelați cu apoptoza**, cum ar fi: dezoxiribonucleaza 1, localizată în porțiunea bazală a celulelor epiteliale, transglutaminaza tisulară, supraexprimată în hiperplaziile prostatice benigne și în carcinoame, transferaza terminală și markerul de proliferare Ki-67.

În glanda pubertală, expresia receptorilor androgenici este slabă, fiind observată doar în celulele bazale, stromale și în unele celule endoteliale. Tipurile 1 și 2 de alfa-reductază apar intens exprimate. Uroteliul uretral este însă intens pozitiv pentru receptorii androgenici și estrogenici.

La subiecții de 20-25 de ani, expresia receptorilor androgenici și estrogenici este prezentă în glandele periuretrale, cât și expresia izoenzimei 1 a 5 alfa-reductazei. Transglutaminaza și dezoxiribonucleaza sunt exprimate doar într-un număr redus de celule.

După vârsta de 30 de ani, apar deviații focale de la aspectele morfologice glandulare normale, care trebuie diferențiate de hiperplazia benignă, aceste modificări tinzând să se accentueze spre decada a șaptea de viață când prostata apare ca un organ cu structură heterogenă.

Atrofia focală prostatică este o consecință a proceselor inflamatorii, prezentând aspecte histologice identice cu cele produse de prostatita cronică bacteriană, marea majoritate a cazurilor fiind asimptomatice clinic. Zona periferică a prostatei este mai frecvent interesată, cu localizare segmentară de-a lungul ramificațiilor ductale. Ductele și acinii devin înconjurate de țesut fibros care determină comprimări sau distorsiuni care pot crea confuzii cu aspecte carcinomatoase.

Diminuarea stimulului hormonal androgenic conduce la **atrofia prostatică difuză**. Morfologia celulelor secretorii este caracterizată prin diminuare dimensională și scăderea până la dispariție a reactivității imunohistochimice pentru PSA și fosfatază acidă. Nucleii sunt mici, hiperchromi și citoplasma este redusă cantitativ. În zona centrală, se observă frecvent pierderea marginilor intraluminală, colapsul ductal și al acinilor, rezultând formațiuni stelate, cu lumen redus.

Atrofia chistică apare ca o leziune focală în special în zona periferică prostatică. Acinii prezintă dilatații, epiteliul de tapetare apare aplatizat și stroma înconjurătoare nu pare comprimată ci prezintă tot un aspect atrofic.

Hiperplazia prostatică benignă apare în zonele de tranziție și periuretrală. Procesul constă în proliferarea epiteliu-stromală care conduce la apariția unor lobuli caracteristici. Histologic se poate identifica componenta nodulară, hiperplazia de celule epiteliale, asociată uneori cu focare de inflamație cronică. Celulele bazale devin rotunde, cu tendința de a se dispune pe mai multe straturi.

GLANDELE BULBO-URETRALE (COWPER)

Glandele bulbo-uretrale prezintă 3-5 mm diametru, până la 1 cm, sunt situate în diafragma uro-genitală, lângă uretra membranoasă, golindu-și produșii de secreție în lumenul acesteia, pentru a o

lubrefia; reprezintă **glande compuse tubulo-alveolare mucosecretante**, dependente de testosteron, caracterizate histologic prin:

- **Capsula fibro-elastică**, conținând mușchi neted și striat, înconjură organul și trimite septuri în interior, divizând glanda în lobi.
- **Epiteliul de tapetare** este simplu, cubico-prismatic, înălțimea fiind corelată cu statusul funcțional; celulele componente conțin picături de mucus, corpi acidofili fuziformi, ductele fiind tapetate de un epiteliu simplu prismatic sau pseudostratificat, cu arii de celule secretorii la nivel terminal.

Produsul de secreție al glandelor bulbo-uretrale este un mucus clar, vâscos, conținând galactoză, galactozamină, acid galactouric, acid sialic, metilpentoză, având ca rol lubrefierea uretrei în statusul de excitație, realizând lichidul preseminal.

PENISUL

Penisul este alcătuit din 2 **corpi cavernoși** situați dorsal, fiind separați de septul pectiniform, incomplet în porțiunea distală și un **corp spongios** situat ventral. Corpii cavernoși reprezintă mase pereche de țesut erectil care conțin **spații vasculare venoase** neregulate, tapetate de un strat continuu de celule endoteliale; spațiile sunt separate prin **trabecule** de țesut conjunctiv și mușchi neted; dimensiunile acestora se reduc spre periferia corpurilor cavernoși. În timpul erecției, spațiile vasculare devin lărgite de sânge, datorită stimulării parasimpatice care determină contracția șunturilor arterio-venoase și dilatarea arterelor helicine.

Corpul spongios conține **uretra spongioasă**. Este realizat de o masă unică de țesut erectil care conține spații vasculare de mărime egală; prezintă trabecule ce conțin mai mult țesut elastic și mai puțin țesut muscular decât cele ale corpurilor cavernoși.

Țesutul erectil este înconjurat de o tunică fibroasă, denumită **tunica albugineea**, cu aranjarea mănunchiurilor colagenice, astfel încât să permită extensia din timpul erecției.

Pielea reprezintă stratul extern, fiind susținută de un hipoderm fără țesut adipos dar care conține musculatură netedă continuă cu mușchiul dartos al scrotului, fiind asociat cu fascia peniană.

Glandul penian reprezintă porțiunea distală dilatăată a corpului spongios, conține țesut conjunctiv dens și fibre musculare longitudinale, acoperite de piele retractabilă- **prepuț** (tapetat de epiteliu stratificat pavimentos keratinizat), la bărbații necircumcizați; conține glande sebacee, **glandele Tyson**, mușchi neted în porțiunea internă și numeroase terminații nervoase senzoriale încapsulate.

Vascularizația arterială este tributară arterelor rușinoase interne care trimit **artere profunde** și **artere dorsale** peniene. Arterele profunde dau ramificații denumite **artere nutritive**, care conduc sângele oxigenat către trabeculele țesutului erectil și **artere helicine** care se golesc direct în spațiile cavernoase ale țesutului erectil. Drenajul venos este realizat de **vene dorsale** și **profunde** peniene. Între arterele helicine și venele dorsale profunde se realizează **șunturi arterio-venoase**. În timpul erecției, se produce un fenomen hemodinamic coordonat nervos, la care participă mușchii arteriali și cei din pereții vasculari ai țesutului erectil. Parasimpaticul determină vasodilatația, cu deschiderea arterelor peniene și umplerea spațiilor cavernoase, fenomen la care participă arterele helicine și închiderea șunturilor arterio-venoase, instalarea rigidității fiind consecința unui mecanism veno-ocluziv. Relaxarea se datorează Acetilcolinei care acționează asupra celulelor endoteliale, determinând producerea VIP, NO, care activează Guanilatciclaza mușchiului trabecular, determinând sinteza de GMPc, ceea ce conduce la relaxarea musculară. În cazul disfuncțiilor erectile se administrează **Sildenafil citrat** (Viagra) care determină creșterea efectului relaxant al NO, prin inhibarea fosfodiesterazei responsabile de degradarea GMPc.

URETRA

Uretra masculină are o lungime de circa 20 cm, fiind divizată în trei componente:

- Prostatică;
- Membranoasă;
- Cavernoasă.

Uretra prostatică are o lungime de 3-4 cm, prezintă un lumen în forma literei V cu deschiderea anterioară, posterior fiind *veru montanum* cu utricula prostatică, ca o invaginare în fund de sac, reprezentând un rest al canalului Müller, conținând orificiile canalului ejaculator și al glandei prostatice. Epiteliul de tapetare este de tip uroteliu în porțiunea superioară și este înlocuit de epiteliu pseudostratificat subnivelul *veru montanum*.

Uretra membranoasă are o lungime de circa 1,5 cm, perforază musculatura striată a diafragmului urogenital, musculatura striată participând la realizarea sfincterului extern sau uretral al vezicii urinare.

Uretra cavernoasă sau peniană are o lungime de 15 cm, fiind situată în corpul cavernos. Capătul său distal realizează *fossa navicularis*, o dilatație tapetată de epiteliu stratificat pavimentos ca și orificiul extern, la nivelul meatului uretral. Mucoasa prezintă invaginări care realizează **lacunele Morgagni**, continui cu glande tubulare ramificate denumite **glandele muco-secretante Littre**, sub formă de cuiburi intraepiteliale de celule muco-secretante asociate cu țesut conjunctiv elastic bine vascularizat. Musculara prezintă un strat longitudinal intern și unul circular extern. Sfincterul intern este realizat de musculatură netedă și cel extern de mușchi striat.

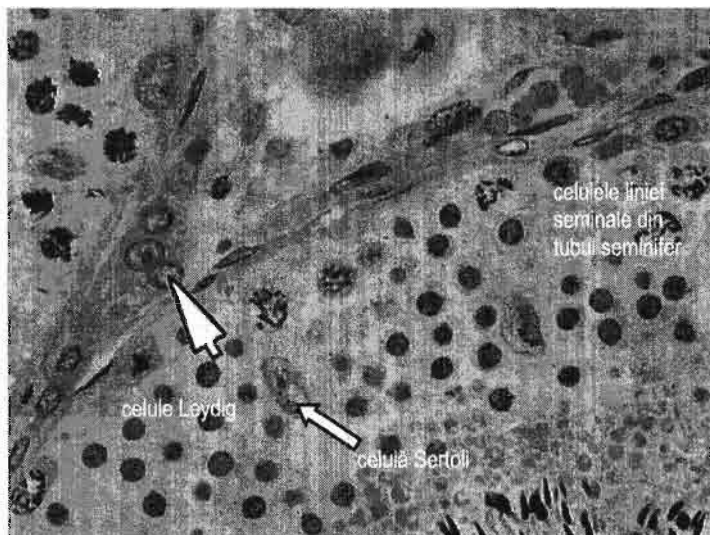


Fig. 9-1 Tubul seminifer

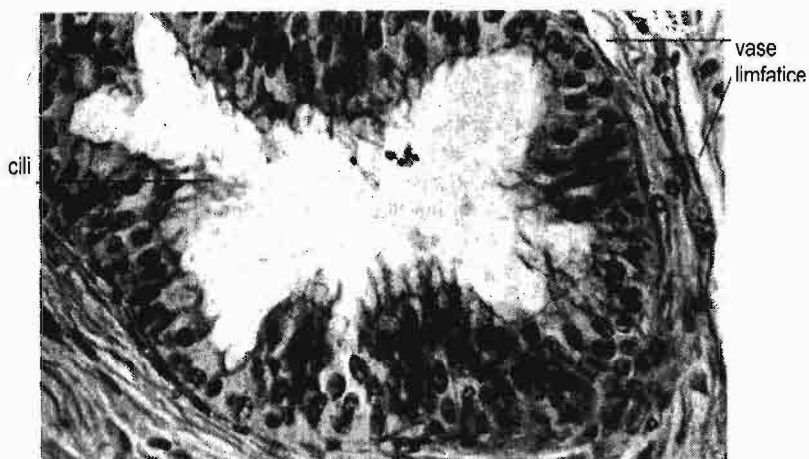


Fig. 9-2 Duct eferent

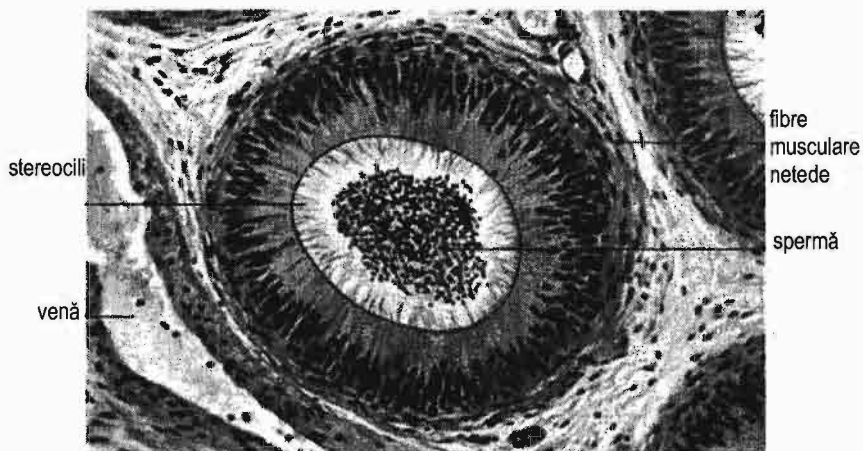


Fig. 9-3 Epididim

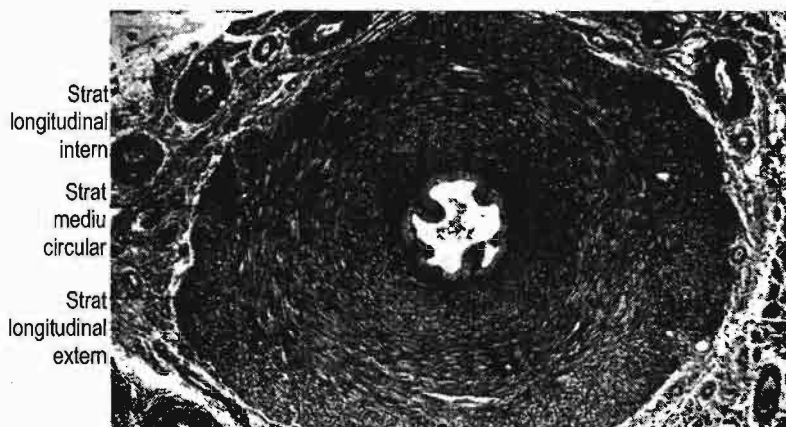


Fig. 9-4 Duct deferent

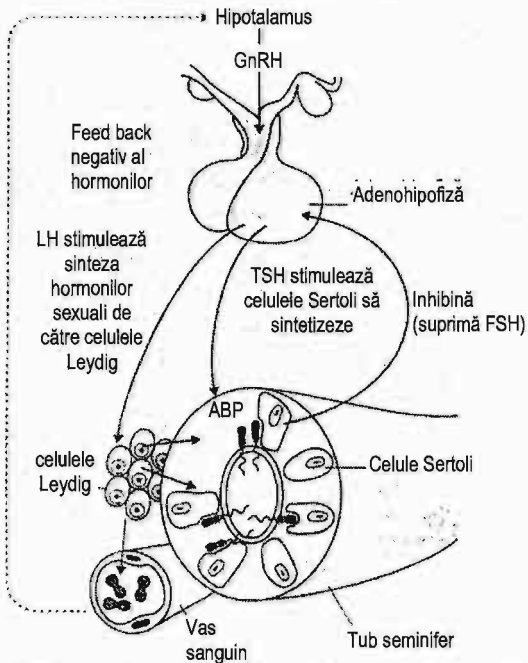


Fig. 9-5 Reglarea endocrină a funcției aparatului genital masculin

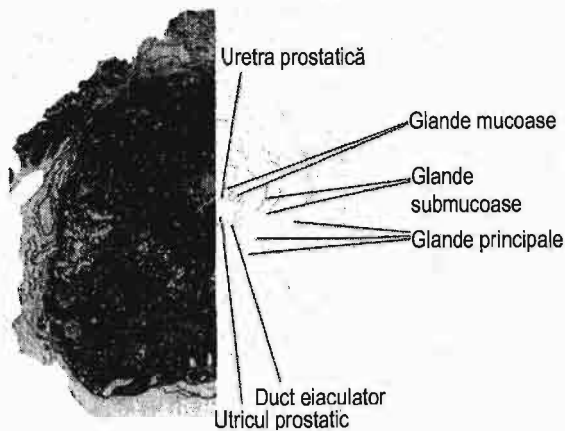


Fig. 9-6 Prostata-organizare generală

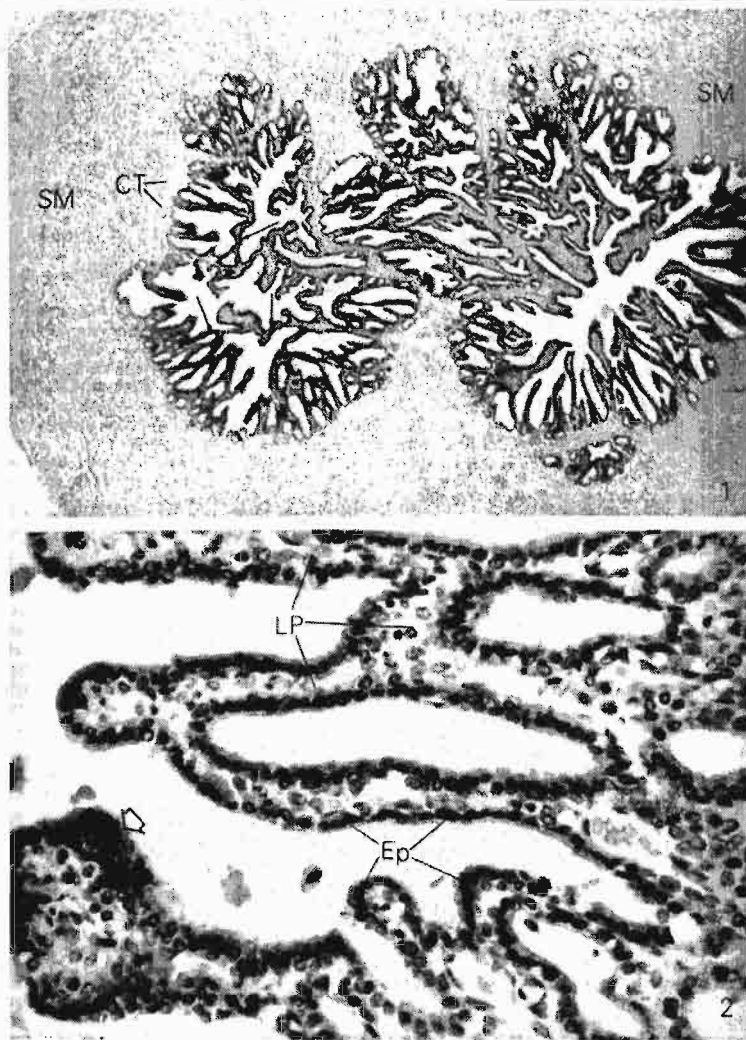


Fig. 9-7 Veziculele seminale

SM-mușchi neted
CT-țesut conjunctiv

LP- Lamina propria
Ep- epitelu

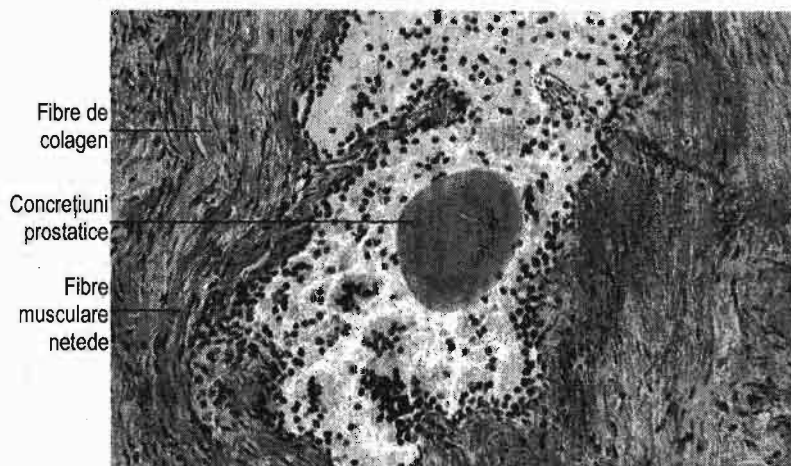


Fig. 9-8 Prostata-aspect histologic

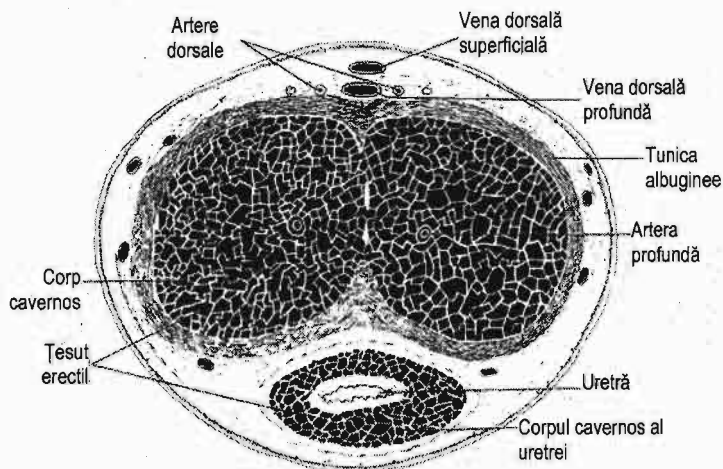


Fig. 9-9 Penisul

SISTEMUL TEGUMENTAR

Pielea împreună cu anexele sale constituie **sistemul tegumentar** care realizează învelișul extern al organismului. Reprezintă cel mai greu organ (16% din greutatea corporală în medie), cu o suprafață de 1,2- 2,3 m².

Pielea este formată din 2 straturi care se întrepătrund, realizând un contur neregulat:

- **Epiderm;**
- **Derm**

Hipodermul sau **paniculul adipos** sau **fascia subcutanată** reprezintă un strat mai profund, sub piele, care conține țesut conjunctiv lax, cu lobuli adipoși abundenți și realizează legătura cu țesuturile subdiacente, fiind mai gros în regiunile cu un climat rece; reprezintă o sursă energetică, având rol și de izolare termică; conține și un strat subțire de mușchi striat – ***panniculus carnosus***, cu aspect de vestigiu la om, fiind dispus la nivelul gâtului, feței, scalpului, sub forma mușchiului ***platysma*** și a altor mușchi ai expresiei faciale.

Anexele cutanate cuprind următoarele structuri și/sau produse cutanate:

- **Glande sudoripare;**
- **Foliculi piloși și fire de păr;**
- **Glande sebacee;**
- **Unghii.**

Funcțiile pielii pot fi sistematizate astfel:

- Protejează corpul împotriva agenților fizici, chimici, biologici din mediul extern, realizând o **barieră mecanică**, de **permeație**, un **ecran UV**, **barieră anti-microorganisme** (mecanic prin integritatea stratului cornos epidermic, prin descumare care înlătură microorganismele aderente, chimic prin sebum cu efect antibacterian, biochimic prin pH 5-6,5, citokine, antioxidanți și enzime) și **barieră împotriva curentului electric** de voltaj redus (stratul cornos epidermic);

- Oferă informații **imunologice** prin procesarea antigenelor și transferul celulelor efectorii adecvate din țesutul limfatic, fiind dotată cu un sistem imun propriu - **SIS** (Skin Immune System);
- Participă în homeostazie prin **reglarea temperaturii** corporale (prin termoreceptori, vascularizația cutanată și glande sudoripare) și prin **împiedicarea deshidratării** (epiderm, în special stratul cornos);
- Conține **receptori termici, tactili, dureroși**, prin care transmite informații senzoriale către SNC;
- Funcții **endocrine** prin secreția de hormoni, citokine, factori de creștere și prin conversia moleculelor precursor în molecule active hormonal (vitamina D₃);
- **Eliminarea** unor substanțe prin secrețiile exocrine;
- **Absorbția** unor substanțe liposolubile (funcție pe care se bazează administrarea terapeutică a unor medicamente sub formă de unguente).

Pielea prezintă o **grosime** variabilă: de la < 1 mm până la > 5 mm. Datorită acestei variabilități ea poate fi clasificată după următoarele criterii:

- **anatomic** în:
 - **Groasă** (4 mm): porțiunea supero-dorsală a organismului;
 - **Subțire** (1,5 mm): pleoape, scalp.
- **histologic** în:
 - Groasă: palme, plante, de fapt cu **epiderm gros** (400-600 μm);
 - Subțire în restul corpului, cu **epiderm subțire** (75-150 μm).

Fibrilele de ancorare, de tipul **colagenului de tip VII** sunt dispuse sub forma unor anse în jurul celorlalte fibre de colagen din țesutul conjunctiv, pornind de la membrana bazală și se termină în **plăcile de ancorare**, structuri asemănătoare *laminei dense* (colagen tip IV și VII). Aceste fibrile sunt mai numeroase în derm.

Epidermul are origine ectodermică. Prezintă o regenerare constantă (15-30 zile), datorită activității mitotice a keratinocitelor stratului bazal care se divid tipic noaptea. Epidermul este constituit din epiteliu stratificat pavimentos keratinizat. Acesta prezintă o serie de proeminențe - **pliuri de suprafață**, alternând cu depresiuni corespunzătoare unor proiecții spre derm - **creste epiteliale**, întrerupte de proiecții ale dermului - **papile dermice**. Neregularitățile interfeței dermo-epidermice determină creșterea suprafeței de contact dintre cele două țesuturi (adaptare morfologică la necesitățile crescute de nutriție a epiteliului stratificat gros reprezentat de epiderm care este avascular) și se densifică în cazul unui stress mecanic asupra pielii.

La nivelul palmelor, plantelor, crestele și șanțurile epidermice din dreptul creștelor epiteliale determină amprente digitale sau **dermatoglife** a căror configurație e unică, determinată genetic.

Suprafața cutanată prezintă și o serie de **pори** sau **depresiuni infundibulare**.

Straturile de celule sau keratinocite din structură epidermului sunt următoarele:

1. **Bazal sau germinativ**, cel mai profund, compus din celule ~~cubico-prismatice~~, mai puțin diferențiate, bazofile, active mitotic, conțin filamente de keratină sau **tonofilamente** (7-9 nm ca dimensiune), aparat Golgi redus, mitocondrii, reticol endoplasmatic rugos și ribozomi liberi numeroși. Celulele sunt atașate la membrana bazală prin **hemidesmozomi**; în **pemfigoidul bulos** se remarcă prezența autoanticorpilor anti-hemidesmozomi care conduc la apariția de vezicule cronice generalizate.

Atașarea la membrana bazală se realizează și prin **contacte în focar**; keratinocitele bazale se jonctionează între ele prin **desmozomi (macula adherens)**; unele dintre celulele bazale sunt bogate în melanină transferată de la celulele melanice vecine; stratul conține **melanocite** dispersate și **celule Merkel**; pe măsură ce se divid, dau naștere unor noi keratinocite care se deplasează ascendent către stratul următor:

2. **Spinos:** constituit din maximum 20 de straturi la epidermul gros sau o medie de 5-6 straturi la epidermul subțire, compuse din keratinocite mai mari decât cele bazale, cubico-polygonale, cu nucleii rotunzi centrali, progresiv mai aplatizați în straturile superioare, corespunzător unei modificări a formei celulare către celule scuamoase, aplatizate în plan paralel cu suprafața cutanată. Celulele sunt retractate datorită prelucrării histologice, evidențiind spații intercelulare cu ușoare îngroșări- **noduli Bizzozero**. Spațiile intercelulare conțin un material nisipos sau extensii, punți intercelulare sau **spini**, reprezentând **desmozomi** rupți, parțial conectați la mănunchiuri de **tonofibrile** (alcătuite din fascicule de filamente de keratină) care le conferă rezistența la fricțiune și presiune; integritatea desmozomilor este calciu-dependentă, demonstrată de disocierea celulelor la tratarea cu un agent chelator; keratinocitele profunde ale acestui strat sunt active mitotic; realizează, împreună cu celulele stratului bazal, **stratul Malpighi**; keratinocitele superficiale conțin granule care sunt eliberate în spațiul intercelular realizând un strat lipidic impermeabil la apă și la multe substanțe străine; stratul spinos poate conține **celule Langerhans**.

3. **Granulos:** conține celule poligonale aplatizate sau romboidale, cu axul lung paralel cu al membranei bazale. Celulele sunt dispuse în medie 4 șiruri la epidermul gros sau sunt dispuse din loc în loc, discontinuu, la epidermul subțire. Celulele prezintă un strat membranar întăritor electronodens (10-12 nm grosime) și câte un nucleu ovalar sau piknotic; citoplasmele prezintă granule de **keratohialină** fără membrane limitante, bazofile (cu proteine bazice bogate în histidină și cistină care constituie proteine asociate filamentelor: **filagrină** și **trichohialin**; filagrina și trichohialinul acționează ca promotori ai agregării filamentelor de keratină în tonofibrile; celulele conțin **granule lamelate** sau **corpi lamelari** sau **corpi Odland** sau **keratinozomi** (cu diametrul de 0,1- 0,3 μm), ovoidale sau bastoniforme, formate în complexe Golgi; acestea, prin exocitoză, realizează **membrane lipidice**, între stratul granulos și cel cornos supradiacent; membranele sunt menținute constante spre suprafața epidermică,

având o grosime de 5 nm și conțin **glicosfingolipide, fosfolipide, ceramide, colesterol și acizi grași liberi**; cea mai importantă componentă este **acilglucozilceramida** care determină un strat comparat cu cel de Teflon; adițional, se descarcă și **lipaze** care transformă lipidele în forme nepolarizate care pot fuziona în straturi cristaline în spațiile intercelulare ale stratului cornos, realizând o barieră împotriva apei; ceramidele îndeplinesc adițional și roluri în semnalizarea celulară, în inducția diferențierii celulare, în inițierea apoptozei și în inhibarea proliferării celulare; membranele lipidice îndeplinesc o funcție de **ciment intercelular** (barieră împotriva penetrării substanțelor străine).

Bariera epidermică este realizată și de **învelișul celular** sau **banda marginală** (un strat proteic gros de 15 nm realizat de proteine insolubile situate pe fața internă a membranei celulare). Acesta conține proteine mici bogate în **prolină** cuplate la proteine structurale mari: **cistatin, desmoplakină, elafină, envoplakină, filagrină, involucrină**, 5 tipuri de lanțuri de **keratină** și **loricrină**. Loricrina reprezintă proteina majoră – constituie aproximativ 80%, are o greutate moleculară de 26 kDa și prezintă cel mai bogat conținut de glicină din organism.

Distrugerea barierei epidermice pe suprafețe extinse, așa cum se întâmplă în cazul arsurilor severe, poate determina pierderea fluidelor organismului, având consecințe fatale.

4 **Lucios**: clar, omogen, refringent, cu celule aplatizate, fără nucleu, fără organite; celulele conțin **eleidină**, produs rezultat din transformarea keratohialinei; stratul este considerat o subdiviziune a stratului cornos și lipsește la epidermul subțire.

5 **Cornos**, superficial, cu 15-20 de straturi de celule aplatizate, anucleate, keratinizate, pline cu tonofilamente; gros cât toate celelalte straturi împreună la epidermul gros și mult mai subțire la epidermul subțire; keratinocitele conțin o **scleroproteină** filamentoasă birefringentă - **keratina** (85% din structura celulelor cornoase); celulele sunt neviabile, cu aspect de solzi - **celule cornoase** sau **scuame**; conțin enzime hidrolitice responsabile de dispariția organitelor; au de fapt formă de

poligon cu 14 fețe; suferă o descuamare continuă, motiv pentru care stratul este denumit și **strat disjunctum**, proces în care pare a fi implicată **fosfataza acidă** care începe să se acumuleze în keratinocite, pornind de la stratul granulos; îngroșarea acestui strat determină apariția **calusurilor** (bătăături).

Keratinizarea reprezintă o formă de diferențiere terminală a keratinocitelor, desfășurată ascendent, sub forma unor coloane, de-a lungul straturilor epidermice, care implică suprapunerea a două procese: **degenerarea organitelor celulare și sinteza keratinei**.

Sistematizând procesele caracteristice menționate ca elemente descriptive la keratinocitele fiecărui strat epidermic, se pot enumera următoarele: formarea filamentelor intermediare de keratină, sinteza keratinozomilor cu eliberarea lor extracelular, formarea învelișului celular (banda marginală), sinteza granulelor de keratohialină și sinteza keratinei.

Caracteristicile chimice ale keratinei sunt reprezentate de insolubilitatea în soluții tampon apoase diluate și solubilitatea în denaturanți concentrați. Keratinele cuprind circa 20 de keratine epiteliale și 10 keratine ale firelor de păr. În epiderm se formează **keratina moale**, procesul de keratinizare durând 2-6 ore. Keratina epidermică conține 6 polipeptide, greutatea moleculară fiind de 40000 - 70000 Da; 3 lanțuri polipeptidice răsucite realizează subunități de aproximativ 47 nm lungime; 9 subunități înrulate realizează filamente cu diametrul de 10 nm

Factorii de stimulare ai keratinizării sunt: hormonii E, corticosteroizi, timici, forțele de presiune mecanică și radiațiile UV. Factorii inhibitori sunt: vitamina A și hormonii tiroidieni.

Diferențierea finală a keratinocitelor este considerată o formă specializată de apoptoză, datorită aspectului tipic apoptotic al morfologiei nucleare din stratul granulos. Diferența față de apoptoza normală constă în înlocuirea procesului de fragmentare celulară cu umplerea citoplasmatică de către filamente de keratină, urmată de descuamarea celulară.

Non-keratinocitele epidermice sunt:

- Melanocitele;
- Celulele Langerhans;

- Celulele Merkel

Melanocitele se găsesc dispersate în stratul bazal, fiind atașate prin hemidesmozomi la lamina bazală și își au originea în crestele neurale, de unde migrează la nivelul epidermului în curs de dezvoltare. Melanocitele realizează asociații specifice, **unitățile epidermo-melanice**, în care un melanocit este asociat cu un număr predeterminat de keratinocite (în medie 36).

Melanocitele sunt celule dendritice, corpul celular fiind rotund, situat printre keratinocitele bazale și extensiile citoplasmatică se inseră printre keratinocitele stratului spinos supradiacent, fără a realiza joncțiuni desmozomale cu nici un tip de keratinocit. Melanocitele conțin câte un nucleu elongat, înconjurat de o citoplasmă palidă. Microscopia electronică evidențiază mitocondrii numeroase, mici, complex Golgi bine dezvoltat, cisterne scurte de reticol endoplasmatic, filamente intermediare cu diametrul de 10 nm care servesc drept ghidaj pentru migrarea melanozomilor, hemidesmozomi spre membrana bazală.

Melanocitele sintetizează un pigment brun (**melanina**) în organite ovalare (**melanozomi**); melanozomii conțin **tirozinază**, o enzimă sensibilă la UV, implicată direct în sinteza melaninei. Conținutul, mărimea, rata de transfer și modalitatea de agregare a melanozomilor variază cu rasa, cu zona anatomică, cu starea fiziologică (sarcină). Raportul melanocite: celule bazale variază de la 1: 4 la 1: 10 în diferite zone ale corpului, fiind constant la toate rasele. Melanocitele își mențin capacitatea de replicare în decursul vieții, la o rată mai lentă decât cea a keratinocitelor, în scopul menținerii unității epidermo-melanice.

Melanina protejează împotriva distrugerilor tisulare provocate de radiațiile UV. Melanina reprezintă un polimer compus din indoli și chinone. **Eumelanina** reprezintă un pigment brun închis produs de melanocite, insolubil în toți solvenții.

Sinteza melaninei (**Melanogeneza**) se află sub influența **MSH** (**melanotropine** α , β , γ). Acestea reprezintă peptide mici, cu câte 12-18 aminoacizi, produse de lobul intermediar al hipofizei. Mecanismul lor de acțiune presupune cuplarea la receptorii specifici, în special în faza G_2 a ciclului celular, formând un complex hormon-

receptor care stimulează sistemul adenilat-ciclazei, având drept urmare creșterea AMPc care determină stimularea activității tirozinazice, cu depunerea crescută de melanină.

Sinteza melaninei parcurge clasic calea descrisă de Mason-Raper, după cum urmează: **Tirozina**, sub influența **tirozinazei** este transformată în **3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA)**. Procesul este inițiat în ribozomi, continuat în RER și se definitivează în complexul Golgi. DOPA este convertită în **dopachinonă** (de către aceeași enzimă). Dopachinona este transformată în **leucodopacrom** și **dopacrom**, printr-un proces de autooxidare. Factorul de conversie al dopacromului îl transformă în **5,6-dihidroxiindol**. Acesta este transformat de tirozinază în **melanocrom** și **melanină**. Procesul este reglat de către **dopacrom-oxireductază**.

Feomelanina este pigmentul caracteristic părului roșu, bogată în cisteină, solubiă în soluții slab alcaline. Feomelanina este sintetizată după reacția dopachinonei cu grupul tiol al cisteinei, formând **5-S cisteinil-dopa**. Acesta suferă oxidare și formează feomelanina.

Se diferențiază următoarele 4 stadii în decursul sintezei, pe măsura deplasării melanozomilor dinspre zona perinucleară spre procesele citoplasmatiche:

- **Stadiul I:** apar vezicule sferice delimitate de membrane, **premelanozomi**, derivate din complexe Golgi, începe activitatea tirozinazei cu formarea de material fin granular; la periferia premelanozomilor apar punți electronodense cu aranjament ordonat al moleculelor de tirozinază pe o matrice proteică.
- **Stadiul II:** vezicula este denumită **melanozom inițial**, este ovoidă, conține filamente paralele, cu o periodicitate de aproximativ 10 nm, cu striatii transversale datorită moleculelor de tirozinază; melanina începe să se depună pe matricea proteică.
- **Stadiul III:** formarea abundentă de melanină, în **melanozomi**, cu apariția de structuri periodice mai puțin vizibile; melanozomii sunt dispuși la baza proceselor celulare.

- **Stadiul IV:** apar granule mature de melanină vizibile în microscopia optică - **melanozomi complet melanizați**, melanina umplând complet veziculele elipsoidale de 1 μm lungime și diametru de 0,4 μm ; melanozomii devin electrono-opaci, dispuși în interiorul și la capetele proceselor celulare.

Ulterior granulele de melanină ajung în keratinocite, acestea fagocitând capetele proceselor melanocitare care conțin melanozomii, împreună cu o cantitate redusă de citoplasmă înconjurătoare - **secreție citocrină**; granulele se acumulează supranuclear, protejând nucleul de efectele radiației solare. Amploarea procesului de transfer melanic către keratinocite determină pigmentarea variabilă a pielii. În stratul epidermic superficial, granulele de melanină fuzionează cu lizozomii, cu dispariția melaninei. Unitatea melano-epidermică variabilă determină diferențele de culoare pe diverse arii corporale.

Există diferențe rasiale în ceea ce privește mărimea, distribuția și degradarea melanozomilor, după cum urmează: în pielea neagră melanozomii sunt mai mari, dispersați individual în keratinocite, pe când în pielea albă melanozomii sunt mai reduși dimensional și agregă în grupe de 2- 3 în interiorul keratinocitelor. Adicional, degradarea melanozomilor de către enzimele lizozomale este accelerată în pielea albă.

Bronzarea necesită radiații UV cu lungime de undă de 290- 320 nm (UV A, cu lungime de undă de 320-400 nm și UV B cu 290- 320 nm) și constă în 2 fenomene:

- Reacție fizico-chimică, cu înnegrirea melaninei preexistente, cu eliberarea rapidă în keratinocite; apare în câteva minute de expunere la soare și pălește în 6-8 ore; este produsă de UV A și de lumina vizibilă;
- Creșterea ratei sintezei de melanină, cu creșterea proporției melanocitelor; reprezintă bronzarea tardivă, apărând în 48-72 de ore, fiind produsă de UV B și UV A.

Alți factori stimulatori ai pigmentării sunt: E, P, PG E₂ și D₂, ACTH, psoralenii cu UV A, cuprul.

Culoarea pielii este dată de asocierea următoarelor elemente: melanină, caroten, numărul de vase din derm și culoarea sângelui.

Celulele Langerhans sunt celule dendritice (au procese citoplasmatiche lungi), având originea în măduva osoasă (în celulele stem CD_{34}^{+}), fiind componente ale SFM. Sunt localizate în stratul spinos, fără a realiza desmozomi cu keratinocitele vecine. Nucleii sunt puternic bazofili și citoplasmele palide. Pot fi diferențiate de keratinocite fie prin impregnarea cu clorură de Aur, fie prin tehnici de imunohistochimie utilizând anticorpi anti-molecula CD_{1a} . TEM permite vizualizarea indentațiilor nucleare multiple caracteristice, cât și a granulelor specifice, bastoniforme sau în rachetă de tenis, cu dimensiuni de 0,5- 5 μm , situate în vecinătatea complexelor Golgi, denumite **granule Birbeck**; acestea conțin **chalone** (inhibă mitozele keratinocitelor). O lectină denumită **langerină**, recent identificată, constituie un receptor endocitozic care transferă liganzii de la suprafața celulară către granulele Birbeck.

Celulele Langerhans exprimă HCM de clasă I și II, receptori Fc pentru Ig G, Ig E, receptori pentru fracțiunea C_{3b} și C_{4d} a complementului și variabil molecule CD_{1a} și CD_{1c} . Celulele pot funcționa ca **APC** în răspunsurile imune, intervenind în mecanismul de producere al dermatitelor alergice de contact, al rejetului grefelor.

Celulele Langerhans conțin HIV în citoplasme, la indivizii cu SIDA, datorită receptorilor de tip CD_4 , ele servind drept rezervoare virale, având capacitatea de a rezista la efectele infectării virale.

Celulele Merkel își au originea fie în crestele neurale, fie din celulele epidermice; sunt rare, situate în stratul bazal, în vecinătatea ariilor conjunctive bine vascularizate și inervate, sunt mai numeroase la nivelul palmelor, degetelor, a mamelonului; pot fi identificate în impregnația argentică și prezintă imunoreactivitate pentru diverse neuropeptide; prezintă desmozomi, filamente de keratină, sugerând o origine epitelială, citoplasma palidă, ceva mai intens colorată decât cea a melanocitelor și a celulelor Langerhans; conțin granule mici (80 nm diametru), cu miez electronodens, similare morfologic cu cele din celulele medulosuprarenalei și corpi carotidieni; granulele conțin **NSE**, **sinaptofizina** și **chromogranina A**. În citoplasme sunt și rari melanozomi. Nucleii sunt unici, lobați.

Celulele primesc terminații nervoase aferente; terminația nervoasă își pierde teaca Schwann, pe măsura penetrării membranei bazale epiteliale, suferind o expansiune terminală cu aspect discoid, în strânsă relație cu baza celulelor Merkel. Asocierea funcțională celule Merkel- neuron realizează un **corpuscul Merkel**, funcționând ca mecanoreceptor senzorial; unii autori consideră că celulele Merkel aparțin Sistemului neuro- endocrin difuz.

Dermul este compus din 2 straturi, fără limite distincte:

- **Dermul superficial, papilar**, situat în papilele dermice, alcătuit din **țesut conjunctiv lax**, cu fibre de **colagen** fine tip I și III, în aranjament lax, fibre **elastice** fine dispuse într-o rețea neregulată; după modul de organizare al microfibrilelor, alături de fibra elastică se mai realizează încă două tipuri de fibre: **oxitalan**, alcătuit din microfibrile ordonate, la care se adaugă și o cantitate redusă de elastină, fiind dispus perpendicular pe joncțiunea dermo-epidermică și **elaunein**, conținând microfibrile și elastină amorfă, localizat sub fibrele de oxitalan, dispuse paralel cu joncțiunea dermo-epidermică și în jurul glandelor sudoripare din derm; **fibroblaste**, **fibrocite**, **mastocite**, **macrofage**, **leucocite**, **capilare** cu rol în termoreglare și în nutriția epidermului; **miofibroblastele** reprezintă fibroblastele din plăgile în curs de vindecare care capătă aspecte morfo-funcționale caracteristice celulelor musculare netede: elongate, fuziforme; nucleul este unic, central ovalar, deseori cu un profil ondulat, datorită contracției; citoplasma conține reticol endoplasmatic rugos, complex Golgi, Actină dispusă în mănunchiuri longitudinale, Miozină, corpi denși; funcția lor este importantă în **contractia plăgilor**, ca proces natural ce tinde să închidă o plagă cu pierdere de țesut, fiind numeroase în **țesuturile de granulație**; **fibrile de ancorare** (colagen tip VII dispuse dinspre MB spre derm);
- **Dermul profund, reticular**, mai gros, realizat de **țesut conjunctiv dens semiordonat**, conține mănunchiuri groase de fibre de **colagen tip I**, marea parte cu traseu paralel cu suprafața epidermului, urmând **liniile regulate de tensiune Langer**; **fibre elastice** groase, responsabile de elasticitatea pielei, din ce în ce

mai subțiri spre dermul superficial, unde rămâne doar componenta microfibrilară (pierd componenta amorfă), devenind **oxitalan**; secțiunile paralele cu liniile Langer se vindecă cu o cicatrizare minimă. Acest țesut prezintă o flexibilitate redusă dar conferă o rezistență ridicată la forțele de tracțiune, îndeplinind un rol de susținere, de apărare și de nutriție. Dermul reticular conține mușchi neted realizând un plex lax în porțiunea sa profundă în regiunea areolelor, penisului, scrotului și a perineului. Odată cu înaintarea în vârstă, colagenul se îngroașă, sinteza sa se reduce, fibrele elastice se îngroașă, cresc numeric, apoi scad numeric, suferind procese de degenerare.

Inervația

Pielea conține receptori senzoriali ca terminații periferice ale nervilor senzoriali și terminații nervoase motorii corespunzătoare vaselor sanguine, mușchilor erectori ai firelor de păr și glandelor sudoripare.

Terminațiile nervoase libere se extind până la nivelul stratului granulos, fără a fi însoțite de țesut conjunctiv sau de teacă Schwann. Aceste terminații recepționează senzațiile tactile fine, termice, cât și senzația de prurit, fără a se înregistra aspecte morfologice diferențiale corespunzătoare.

În jurul foliculilor piloși se realizează rețele de terminații nervoase libere, atașate la teaca lor externă, servind drept mecanoreceptori, sesizând mișcările firelor de păr.

Terminațiile nervoase încapsulate (prevăzute cu capsule de țesut conjunctiv) sunt următoarele:

- **Corpusculii Pacini** sau **Vater-Pacini** sunt structuri ovoide, cu axul lung de peste 1 mm, dispuse în dermul profund și în hipoderm (mai ales la nivelul falangelor distale) sau în general în țesutul conjunctiv și în asocieră cu articulațiile, periostul și organele interne. Sunt compuși dintr-o **terminație nervoasă mielinizată** înconjurată de o **capsulă** conjunctivă. Nervul intră în interiorul corpusculului la unul din poli acestuia, păstrându-și teaca de mielină intactă pe o porțiune de 1-2 noduri Ranvier, după care dispare. Ulterior, porțiunea nemielinizată se extinde

spre polul opus al corpusculului, fiind tapetată de o serie de lamele de celule Schwann, intim împachetate care realizează **miezul intern** al corpusculului. **Miezul extern** este realizat de o serie de lamele concentrice; fiecare lamelă este separată de cea adiacentă printr-un spațiu îngust care conține un **fluid** de aspect limfatic, **fibrile de collagen** și ocazionale **capilare**; aspectul de ansamblu este cel al unei secțiuni printr-un bulb de ceapă. Fiecare lamelă este compusă din celule aplatizate corespunzătoare celulelor endoneurale din exteriorul capsulei. Funcțional, răspund la **presiune** și **vibrații** prin deplasarea lamelor capsule care determină depolarizarea axonală.

- **Corpusculii Meissner** sunt localizați în papilele dermice, servind drept **receptori tactili**, corespunzători stimulilor de frecvență joasă din dermul papilar al pielii glabre, mai ales la nivelul degetelor. În general prezintă aspectul unor cilindri cu axul lung de 150 μm , orientați perpendicular pe suprafața pielii, situați imediat sub membrana bazală epidermică. În interior conțin 1-2 terminații nervoase mielinizate cu trasee spiralate, alături de celule Schwann dispuse în lamele neregulate.
- **Corpusculii Ruffini** reprezintă cei mai simpli **mecanoreceptori încapsulați**. Aspectul lor pe preparatele histologice relevă o capsulă conjunctivă fină care delimitează o structură fuziformă, cu o lungime de 1-2 μm și conține un material de consistență fluidă. O singură fibră nervoasă mielinizată penetrează capsula, pierzându-și teaca de mielină și ulterior se ramifică într-o arborizație densă în care fiecare terminație prezintă un capăt balonizat. Terminațiile axonale sunt dispersate și intersectate în capsulă. Fibrele de collagen din țesutul conjunctiv înconjurător trec prin capsulă. Astfel, terminațiile axonale răspund la deplasarea fibrelor de collagen indusă de stresul mecanic susținut sau continuu. Îndeplinesc și funcția de **receptor termic** pentru senzația de cald.
- **Corpusculii Krause** sunt rotunjiți, neregulați, prevăzuți cu o capsulă conjunctivă și o structură fibrilară. Sunt numeroși la

nivelul marginilor buzelor, la nivelul limbii și a dermului papilar. Corpusculii Krause îndeplinesc o funcție de presoreceptori și receptori termici pentru senzația de rece.

Vascularizația

Vascularizația pielii este determinată de 2 plexuri arteriale și de 3 plexuri venoase.

Plexurile arteriale sunt reprezentate de un plex arterial situat între dermul superficial și cel profund și un plex arterial situat între derm și hipoderm.

La acestea se poate adăuga un **plex subcutanat**, constituit din ramuri fine ale arterelor musculo-cutanate care penetrează țesutul adipos subcutanat, fiecare arteră fiind însoțită de câte două vene.

Aceste plexuri dau ramuri care pătrund în papilele dermice, în care o arteră ascendentă va determina o rețea de capilare care e drenată de o venă cu traseu descendent.

Plexurile venoase sunt reprezentate de 2 plexuri venoase cu aceeași localizare ca și cele arteriale și un plex situat în porțiunea medie a dermului.

Limfaticele pornesc din papile, realizând 2 plexuri ca la artere. Vasele limfatice profunde sunt localizate între derm și țesutul subcutanat și în septurile acestuia din urmă.

Unitatea microvasculară dermică este compusă din vase, mastocite și celule dendritice CD_{34}^{+} .

Anexele cutanate

Anexele cutanate sunt considerate **glandele pielii, foliculii piloși și unghiile**.

Glandele sudoripare sunt de două mari tipuri:

Glandele sudoripare ecrine, în număr de 2- 4 milioane, sunt glande **simple tubulo-glomerulate**, având o unitate secretorie (**adenomer**) și un **duct**; sunt prezente în pielea întregului corp, cu excepția buzelor și parțial a organelor genitale externe (glandul penian, fața internă a prepuțului, labiile minore); sunt mai numeroase

la nivelul palmelor, a plantelor și a axilelor, sunt inervate de terminații nervoase colinergice.

Unitatea secretorie (adenomerul) se găsește în dermul profund sau în porțiunea superficială a hipodermului, având un diametru de 0,4 mm și conținând 3 tipuri de celule dispuse într-un aranjament pseudostratificat și susținute de lamina bazală:

- **Celule întunecate**, piramidale, dispuse spre lumen, conțin numeroase granule glicoproteice, RER abundent, aparat Golgi bine dezvoltat; materialul de secreție al acestor celule este eliminat spre lumen
- **Celule clare**, subdiacent celor întunecate, bogate în **glicogen** (tenta palidă în colorațiile uzuale și PAS +), REN, mitocondrii, RER, aparat Golgi relativ redus, falduri extinse laterale, apicale și bazale; celulele clare prezintă capacitatea de a **transporta ioni** împotriva unui gradient de potențial electric, utilizând ATP ca sursă energetică, deci un transport activ; suprafața apicală este permeabilă pentru Na^+ ; suprafața bazală este puternic faldată și în falduri se găsesc numeroase mitocondrii cu dispoziție verticală, ca sursă de ATP (**labirint bazal**), conferind un aspect acidofil, granular sau cu striatii transversale bazale în MO; extruzia bazală a Na^+ , cu ajutorul pompelor de Na^+/K^+ -ATP-ază activate de Mg^{2+} , este urmată pasiv de Cl^- și apă; suprafețele laterale prezintă joncțiuni occludens, interdigitații cu Na^+/K^+ -ATP-aze; celulele realizează un transport transcelular de la bază spre apex; secretă un material apos, bogat în electroliți; produsul lor de secreție este eliminat de-a lungul marginilor laterale, în canaliculii intercelulari care permit secreției să ajungă la lumen și să se amestece cu materialul bogat în proteine al celulelor întunecate
- **Celule mioepiteliale** dispersate, subdiacent celulelor clare; prezintă un aspect fuziform sau stelat, cu numeroase procese lungi, radiare care îmbrățișează celulele secretorii sau sunt dispuse longitudinal de-a lungul ductelor, fiind situate între MB și PB al celulelor glandulare. Celulele mioepiteliale sunt interconectate și conectate la celulele epiteliale prin joncțiuni gap și desmozomi. Citoplasma lor conține microfilamente numeroase

de actină, tropomiozină și miozină, care le conferă o tentă acidofilă în colorația de rutină, cât și filamente intermediare din familia citokeratinelor. Prin contracția filamentelor conținute se facilitează propulsia produsului de secreție spre exterior.

Ductul este îngust, ușor sinuos spre crestele epiteliale, lung, tapetat de un **epiteliu cubic bistratificat**, cu un **strat bazal** și unul **superficial**, ceva mai redus dimensional, ambele cu o tinctorialitate mai ridicată comparativ cu celulele componentelor secretorii. Celulele sunt bogate în filamente de keratină, mitocondrii, ribozomi și câte un nucleu evident, în care se observă câte un nucleol. Celulele superficiale prezintă o citoplasmă apicală intens colorată, hialinizată datorită unui număr mare de tonofilamente agregate. Pe secțiunile histologice dermice, incidențele secționale prin ducte se interpun cu cele prin adenomere. În epiderm prezintă un traect spiralat până la suprafața sa.

Pe măsura trecerii materialelor de secreție prin duct, celulele reabsorb electroliții (Na^+) și apa, rezultând un lichid hipotonic, cu pH între 4- 6,8; compușii anorganici sunt cei de **potasiu, calciu, magneziu, fosfați, iod, carbonați, fier, zinc**. Substanțele organice excretate sunt: **uree, acid lactic, amoniu, acid uric, proteine, aminoacizi, glucoză, piruvați, histamină, bradikinină, Ig, PG, vitaminele C, B₂, B₆, K**; diverse **droguri** pot fi de asemenea eliminate; compoziția este similară unui ultrafiltrat plasmatic și, prin aceasta, glandele prezintă o **funcție excretorie**. În mod normal, organismul uman pierde circa 600 ml de apă pe zi pe cale cutanată și pulmonară.

Prin evaporarea secreției se realizează răcirea pielii. În acest mod glandele sudoripare ecrine joacă un rol important în **termoreglare**. La temperaturi ambientale crescute rata sudorației crește, prin control colinergic, proces denumit cu termenul de **sudorație termoreglată**. Procesul debutează la nivelul frunții și a scalpului, se extinde apoi la nivel facial, apoi al întregului corp și în ultimă instanță la nivelul palmelor și plantelor. Exercițiile fizice determină sudorația la nivelul întregii suprafețe cutanate. Stressul emoțional determină apariția sudorației mai întâi la nivelul palmelor, plantelor și a axilelor- **sudorație emoțională**. Procesul se află sub

control nervos adrenergic. **Hipersudorația** poate determina pierderi importante a unor electroliți: potasiu, magneziu și a unei pierderi semnificative de apă.

Compoziția secreției sudorale poate fi modificată de factori nervoși, emoționali sau de diverse afecțiuni, cum ar fi: **fibroza chistică**, în care se constată concentrații ridicate de sodiu în secreția glandelor sudoripare, **uremie**, în care crește nivelul ureei; după evaporarea apei, pot apare cristale cutanate- **gheață ureică**, în special la nivelul buzei superioare.

Glandele sudoripare apocrine sunt **glande tubulo-glomerulate** mari, uneori ramificate, cu diametrul de 3-5 mm, specializate, localizate în axilă, areolă (glande Montgomery), perineu, organe genitale externe, inghinal, periumbilical, la care se pot adăuga și **glandele ceruminoase** ale conductului auditiv extern și **glandele Moll** de la marginea pleoapelor; încep să funcționeze la pubertate, fiind sensibile la influențele hormonale.

Unitățile secretorii se găsesc în dermul profund dar mai frecvent în porțiunile superficiale ale hipodermului; sunt mari, glomerulate, cu un lumen mai larg, învelite de celule mioepiteliale dispersate; își golesc materialul de secreție vâcos în foliculii piloși, deasupra ostiumului glandei sebacee asociate; conțin un singur tip de celulă secretorie care formează un epiteliu simplu. Citoplasmele sunt tipic acidofile, cu extensii apicale care au creat confuzia cu aspectul glandelor apocrine. Totuși s-a demonstrat, prin studii de microscopie electronică, că secreția lor este merocrină, prin exocitoză, ca și cea a glandelor sudoripare ecrine. Celulele mai conțin numeroși lizozomi și pigment de lipofuscină, mitocondrii și un aparat Golgi care se mărește în timpul fazei refractare care urmează imediat după eliminarea produsului de secreție.

Materialul de secreție este stocat în lumenele glandulare. Acesta conține **proteine**, **hidrocarbonate**, **amoniac**, **lipide** și unele compuse organice care pot colora materialul respectiv. La nivel axilar compoziția are o consistență crescută și o culoare albicioasă. În momentul secreției produsul este inodor dar descompunerea bacteriană a materialului de secreție determină un miros distinctiv.

Ductele sunt tapetate de **epitelu cubic bistratificat** sau chiar **tristratificat**, prezintă un lumen îngust, având un traseu aproximativ drept până la nivelul foliculului pilos corespunzător. Această formă reduce probabilitatea surprinderii pe secțiuni a ductelor în imediata vecinătate a adenomereleor. Citoplasmele apicale prezintă un aspect hialinizat datorită agregării tonofilamentelor la acest nivel. La nivelul ductelor nu are loc nici un proces de resorbție al materialului de secreție, astfel încât produsul adenomereleor trece nemodificat de-a lungul ductelor.

Glandele devin funcționale la pubertate, sub influența **hormonilor sexoizi**. La sexul feminin, atât glandele apocrine axilare, cât și cele areolare suferă modificări secretorii paralele cu ciclul menstrual.

Se consideră că glandele sudoripare apocrine secretă **feromoni** masculini: **androstenol** sau **androstenon** care au un impact direct asupra ciclului menstrual feminin și feminini: **copuline** care influențează percepția masculină a femeii și pot induce modificări hormonale la sexul masculin.

Glandele sudoripare apocrine sunt inervate de terminații nervoase adrenergice. Ele răspund la stimuli emoționali (fiind stimulate de catecolamine și inhibitate de droguri care blochează neuronii și receptori adrenergici), senzoriali și hormonal (în special pentru dezvoltarea lor).

Glandele apo-eocrine reprezintă circa 50% din glandele axilare la indivizii care suferă de hiperhidroză axilară.

Glandele sebacee variază ca frecvență de la 100/cm² până la 400-900/cm². Sunt glande **sacciforme** sau **acinare ramificate**, cu un gât analog ductului. Își varsă conținutul în porțiunea superioară a foliculului pilos (infundibulum), cu excepția zonelor fără foliculi piloși, unde se deschid direct la suprafața pielii sau a epidermului. Iau naștere din excrescențe ale tecii externe a foliculului pilos, de obicei câteva glande pentru un folicul. Glandele sunt înconjurate de derm, fiind absente în regiunea palmelor, plantelor și mai abundente pe față, frunte, scalp și torace. Sunt glande **holocrine** (eliberarea produsului de secreție odată cu celula care l-a produs).

Sebumul e o secreție uleioasă, cu lipide sub formă de **trigliceride, fosfolipide, ceruri, scualen, colesterol, esterii de colesterol și acizi grași**.

Glanda are la periferie **celule bazale**, de regenerare, cubice, dispuse într-un singur strat, mai bazofile, bogate în REN, RER, ribozomi liberi, mitocondrii, glicogen și complexe Golgi.

Central se găsesc **celule producătoare de sebum**, poligonale sau rotunde, cu aspect spumos în colorațiile uzuale, jonctionate prin desmozomi. Aceste celule conțin picături lipidice a căror producere implică un REN mai abundent. Odată cu acumularea lipidică intracelulară, celulele suferă apoptoză, paralel cu deplasarea spre gâtul glandei, unde celulele nu mai prezintă organite (nici nucleii), fiind pline cu sebum. Picăturile de sebum rămân separate prin fine punți citoplasmatiche, datorită persistenței filamentelor intermediare de citoschelet. Procesul începe cu mitozele celulelor bazale și se extinde până la eliminarea celulelor încărcate cu sebum, având o durată de circa 8 zile.

Din loc în loc se găsesc și **celule keratinizate**, dispuse în cordoane fine, cu rolul de a asigura un schelet de susținere glandei.

În jurul glandelor, înlocuind rolul celulelor mioepiteliale, se găsește un mușchi neted- **mușchiul erector al firului de păr**. Contrakția acestui mușchi determină erecția firelor de păr și aspectul pileii denumit „piele de găină”.

Glandele își încep funcția la pubertate, fiind stimulate de **DHT și testosteron**, la bărbați și de **androgenii ovarieni și corticosuprarenalieni** la femei. E exogeni, postul, retinoizii exogeni le diminuează secreția.

Funcțiile atribuite sebumului sunt: **bacteriostatică, antifungică, emolientă, barieră și feromonică**. Cantitatea de sebum crește semnificativ la pubertate la ambele sexe. Trigliceridele din sebum sunt scindate la acizi grași de bacteriile de pe suprafața cutanată și aceștia pot constitui factori iritanți în dezvoltarea **leziunilor acneice**. Histologic, retenția de sebum la nivelul istmului foliculului pilos, însoțită de un infiltrat limfocitar în cantități variabile, caracterizează aspectul de acnee. În cazurile severe, foliculii piloși inflamați pot determina apariția de **abcese dermice**.

Foliculii piloși reprezintă invaginări ale epidermului spre porțiunile profunde ale dermului; lipsesc la nivelul **pielii glabre** și anume la nivelul palmelor, plantelor, buzelor, falangelor terminale, glandului penian, clitorisului, labiilor minore și a mamelonului.

Foliculul pilos în timpul fazei de creștere prezintă o structură complexă. Secțiunile longitudinale prin foliculii piloși pot fi divizate în câte trei segmente:

- **Infundibulum** – porțiunea superioară, parte a **canalului pilosebaceu** (cale de eliminare a sebumului); se extinde de la nivelul deschiderii superioare a foliculului până la deschiderea glandei sale sebacee;
- **Istmul** – porțiunea mijlocie care se extinde de la infundibulum până la inserția mușchiului erector al firului de păr;
- **Segmentul inferior** – porțiunea inferioară prezintă un diametru aproape uniform, exceptând baza sa unde suferă o expansiune pentru a realiza **bulbul**; baza bulbului este penetrată de o expansiune de țesut conjunctiv bogat vascularizat denumită **papilă dermică**. Celelalte celule din compoziția bulbului sunt denumite cu termenul de **celule matriceale**. Celulele dispuse în imediata vecinătate a papilei dermice reprezintă stratul germinativ al foliculului și printre acestea se găsesc **melanocite** dispersate. Celulele din matrice dau naștere, prin diviziuni și procese de diferențiere, unor celule producătoare de keratină care compun **firul de păr** și **teaca internă** a foliculului pilos; aceasta este înconjurată de **teaca externă** provenită din creșterea în profunzime a epidermului.

Tija firului de păr este un filament lung, subțire, localizat în centrul foliculului și extins deasupra suprafeței epidermice care constă din trei structuri concentrice:

- **Medulara** este constituită din 3-4 straturi de celule mari, rotunde, separate prin bule de aer; celulele conțin lipide, melanină; sunt moderat keratinizate (la nivelul părului gros).
- **Cortexul** conține celule cuboidale, keratinizate, bogate în melanină, dispuse compact, care conferă culoarea firului de

păr; cortexul se îngroașă în profunzime.

- **Epidermicula** sau **cuticula** tijeii firului de păr constă dintr-un rând de celule prismatice la nivelul bulbului și aplatizate, anucleate în porțiunea superioară, celulele fiind suprapuse inferior pe suprafața celei vecine, ca țiglele pe acoperișul unei case; se continuă în profunzime cu rădăcina.

O secțiune transversală printr-un folicul pilos va diferenția, dinspre interior spre exterior, în jurul tijeii firului de păr, următoarele structuri:

- **Teaca epitelială internă** este situată profund față de intrarea glandei sebacee și constă din:
 - **Cuticulă**, cu celule cubico-prismatice cu traseu ascendent, invers față de cele din epidermiculă, întrepătrunse puternic; odată cu schimbarea orientării spre verticală devine un strat cu celule aplatizate, puternic keratinizate;
 - **Stratul Huxley**, constă în unul până la câteva straturi de celule aplatizate, cu granule de trihohialin;
 - **Stratul Henle** constă dintr-un rând de celule cubice, keratinizate, cu aspect mai bombat spre bulb, conținând numeroase granule de trihohialin.
- **Teaca epitelială externă** este alcătuită din stratul Malpighi al epidermului (stratul bazal extern și stratul spinos intern). Celulele tecii externe conțin enzima **2 5 α reductază**, ca și celulele papilei dermice. Ea determină conversia **testosteronului în DHT** și creșterea numărului de receptori pentru DHT; acesta se cuplează la receptorul androgenic, este transportat către nucleu, reglând expresia genică. Receptorii androgenici sunt mai numeroși la bărbați și în special în regiunea fronto-parietală. Excesele enzimatice conduc la calviție (**alopecie androgenetică**).
- **Membrana vitroasă** reprezintă un strat acelular, acidofil, ca o îngroșare a membranei bazale, care separă foliculul pilos de dermul înconjurător.
- **Teaca fibroasă** sau **dermică** este realizată de mănunchiuri groase de fibre de collagen din dermul care înconjură

foliculul pilos.

Mușchiul erector al firului de păr se atașează într-un unghi oblic la teaca dermică, înconjurând câte un folicul pilos. Se extinde superficial ca să înconjure glanda sebacee, trece prin stratul reticular al dermului și se inseră în stratul papilar dermic.

Keratinizarea părului și a tecii interne are loc imediat ce celulele părăsesc matricea, într-o regiune denumită **zonă keratogenă**. Pe măsură ce părul crește din folicul devine complet keratinizat cu **keratină dură**. Teaca internă care constă din keratină moale este scindată la nivelul istmului, nivel unde glanda sebacee își varsă secreția.

Perioadele de creștere ale firelor de păr sunt denumite cu termenul **anagen**, perioadele de repaus cu termenul de **catagen** și cele de regresie sau atrofie cu termenul de **telogen**. Peste 80% din părul scalpului normal este în faza de anagen, care durează 3-5 ani. În faza de catagen, zona germinativă devine redusă la un strat epitelial atașat unui rest de papilă dermică; această perioadă durează câteva zile la nivelul scalpului. În telogen, foliculul poate ajunge la jumătate din lungimea sa sau chiar mai puțin. Părul poate rămâne atașat la acest folicul timp de câteva luni, în acest stadiu (3-4 luni la nivelul scalpului).

Aceste etape sunt influențate de factori genetici, androgeni (stimulează creșterea părului în regiunile pubiană, axilară, bărbici), hormonii corticosuprarenalieni, de creștere, tiroidieni, radiațiile UV, radiațiile infraroșii (stimulează creșterea părului) și bismutul, citostaticele (inhibă creșterea părului).

Se cunosc mai multe tipuri de fire de păr:

- **Părul terminal** este gros, lung, peste 1 cm putând ajunge până la 1 m sau chiar mai mult. Acest tip de păr este prevăzut cu medulară, este pigmentat și distribuit la adulți la nivelul scalpului, sprâncenelor, genelor, bărbii, axilelor și regiunii pubiene. Părul terminal este produs de foliculi piloși lungi și largi. El poate rămâne până la câțiva ani în stadiul de anagen și doar câteva luni în telogen.

- **Părul intermediar al scalpului** este scurt, sub 1 cm, fin, hipopigmentat și poate fi constatat la vârste cuprinse între 11- 16 ani.
- **Părul de tip vellus** este fin, poate fi vizualizat optim cu o lupă, fiind situat la adulți pe frunte, suprafața anterioară a antebrațului și la nivelul capului, la copiii sub 6 luni. Părul velat este nemedulat și hipopigmentat. Acesta e produs de foliculi piloși reduși dimensional. La indivizii care suferă de calviție, foliculii mari terminali sunt transformați gradat în foliculi mici velați, după câteva cicluri succesive de creștere. Raportul foliculi velați: foliculi terminali crește pe măsură ce calviția progresează.
- **Lanugo** reprezintă părul fin, lung, nemedulat care acoperă fătul.

Distribuția părului este influențată de **hormonii sexuali**. La ambele sexe, la pubertate, apare părul pubian și axilar, în cadrul caracterelor sexuale secundare. La sexul masculin, la vârsta pubertății, apar fire de păr faciale pigmentate. La vârstnicii de sex masculin, linia de inserție a părului de la nivelul scalpului tinde să se deplaseze, în sensul diminuării suprafeței acoperite de păr. La ambele sexe, odată cu înaintarea în vârstă, părul de la nivelul scalpului devine mai subțire, datorită secreției reduse de estrogeni.

În fiecare zi se pierd de la nivelul scalpului circa 100 de fire de păr în mod fiziologic. Rata de creștere variază de la 0,35 mm la 0,37 mm/zi.

Culoarea părului este determinată de melanocitele dintre papilă și celulele epiteliale ale rădăcinii care produc pigment localizat în celulele medularei și a cortexului firului de păr.

Unghiile sunt localizate pe falangele distale ale degetelor, la nivelul extremităților. Sunt plăci dure, keratinizate, susținute de cinci structuri epiteliale: matricea unghială, patul unghial, faldurile unghiale, hiponichiu și cuticula. **Patul unghial** conține doar strat bazal și spinos și este aderent la baza **plăcii unghiale**. Capătul proximal - **rădăcina unghiei** este acoperit de un fald de piele - **cuticulă** sau **eponichiu** (corespunzător stratului cornos). Aceasta are tendința de a se rupe. La baza unghiei se observă o porțiune în semilună, albicioasă denumită **lunulă**- conține un strat compact, opac

de celule matriceale parțial keratinizate. Sub capătul distal sau liber se găsește un strat denumit **hiponichiu**, constituit din strat cornos care susține unghia. Unghiile cresc ca rezultat al mitozelor din celulele din **matricea** rădăcinii unghiei, formată din epiderm gros care produce placa unghială (zona situată sub **faldul unghial proximal**, extinzându-se pe o distanță redusă sub placa unghială). Faldul unghial proximal se învecinează cu două **falduri unghiale laterale**, cu aceeași structură. Matricea conține mai multe tipuri celulare, după cum urmează: **stem, epiteliale, melanocite, Merkel, Langerhans**. Celulele stem se divid, migrează către rădăcina unghiei, unde se diferențiază și produc keratina unghială.

Keratina unghiilor este dură, similară celei din cortexul firului de păr și nu se descuamă. Ea constă din filamente de keratină strâns împachetate incluse într-o matrice de keratină amorfă, cu un conținut bogat în sulf, responsabil de duritatea unghiei. Procesul său de producere nu implică stadiul intermediar de granule de keratohialină. Adicional, se constată prezența unui înveliș de celule cornificate care conține proteine similare celor din epiderm. **Placa unghială** este transparentă, conține celule interdigitate, dense, anucleate, fără organite, denumite **corneocite** și ia culoarea patului vascular subdiacent. Poate prezenta aspecte distrofice în cazul unor inflamații cronice a faldurilor unghiale sau a invaziei directe de către dermatofiți. Deficiențele funcționale temporare ale matricei unghiale conduc la apariția unor depresiuni orizontale denumite **liniile Beau**.

Rata medie de creștere a unghiilor este de 0,1 mm/zi la nivelul membrelor superioare și aproximativ o treime la nivelul membrelor inferioare.

Unghiile îndeplinesc multiple funcții: întărirea, protecția falangei terminale, facilitarea senzațiilor tactile de finețe, manipularea unor obiecte delicate, gratajul și, nu în ultimul rând, un rol estetic.

Histogeneza

Epidermul și anexele cutanate se dezvoltă din **ectoderm**. Dermul, hipodermul, celulele Langerhans, macrofagele, mastocitele, vasele sanguine, limfatice și mușchii erectori ai firelor de păr se

dezvoltă din **mezenchim**. Melanocitele, nervii și receptorii senzoriali cutanați se dezvoltă din **crestele neurale**.

Epidermul embrionului uman constă dintr-un singur strat de celule applatizate, încărcate cu glicogen, până în a III-a săptămână de viață intrauterină. În a IV-a săptămână, devine bistratificat, cu un **strat bazal**, cu celule cubice reprezentând **stratul generator** și **stratul superficial** sau **periderm**, cu celule mai applatizate, bogate în glicogen și prevăzute cu microvili direcționați către cavitatea amniotică. În luna a III-a, epidermul începe să prezinte un al III-lea **strat intermediar**, alcătuit din celule poligonale, crescând numeric și începând să realizeze joncțiuni intercelulare. În timpul primului trimestru, se dezvoltă lamina bazală la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. La sfârșitul lunii a III-a, începe **keratinizarea** în porțiunile periferice ale stratului intermediar, determinând astfel apariția straturilor cunoscute de la adult. Stratul granulos apare în luna a V-a, stratul lucios apare între luna a V-a și luna a VII-a. Procesul de keratinizare ajunge complet în timpul celei de-a VI-a lună de viață intrauterină. Scuame cornificate se elimină, ca parte a *vernix caseosa*. Stratul cornos înregistrează o îngroșare marcată în preajma termenului.

Melanocitele migrează către epiderm din crestele neurale, proces evident în săptămâna a VIII-a. Celulele Langerhans migrează de la nivelul măduvei osoase către zona intermediară epidermică în a XIV-a săptămână a vieții intrauterine. Celulele Merkel apar evidente în epiderm în săptămâna a XVI-a de dezvoltare embrionară.

Începând cu suprafeța internă a falangelor, palmelor și plantelor, la sfârșitul lunii a III-a, apar neregularități ale suprafeței inferioare a epidermului, sub formă de creste paralele proeminente în derm. Porțiunile lor profunde devin glomerulate. Din acestea se vor dezvolta ulterior **glandele sudoripare ecrine**. Lumenele apar din săptămâna a XXIV-a și începe procesul de secreție glandulară. Pe suprafața externă a epidermului apar proeminențe longitudinale corespunzând creștelor din profunzime.

Dermul și hipodermul se constituie în primele 6 săptămâni din mezenchim. Din luna a II-a, apare substanța fibrilară interstițială, produsă de fibroblastele diferențiate din celulele mezenchimale. În

luna a III-a apar fibrele de collagen și în luna a IV-a apar fibrele elastice. Ulterior, mezenchimul se divide într-un **strat periferic dens** cu un aranjament compact al elementelor constitutive- **dermul** și un **strat lax profund**, viitorul **hipoderm**. În derm, se diferențiază stratul superficial papilar. Vasele încep să se constituie din mezenchim de la sfârșitul primului trimestru și devin complet structurate în al III- lea trimestru de gestație. Mastocitele migrează din precursorii aflați în măduva osoasă, în timpul vieții embrionare, cantonându-se permanent în derm. Monocitele încep migrarea către derm, unde se vor diferenția în macrofage, proces care va continua postnatal, pe parcursul întregii vieți. Țesutul adipos hipodermic se formează în al II-lea trimestru din celulele mezenchimale care trec prin stadiile intermediare de lipoblaste, începând să acumuleze trigliceride. Din a V-a săptămână apar nervii la nivel cutanat, continuându-și ulterior dezvoltarea.

Părul apare mai întâi la nivelul sprâncenelor, bărbiei și buzei superioare, începând cu sfârșitul lunii a II-a, proces finalizat în săptămâna a XVIII-a. Ulterior urmează o direcție cefalo-caudală, realizând acoperirea întregii suprafețe cutanate cu *lanugo*, exceptând ariile cu piele glabră. Inițial se constată apariția unui grup de celule prismatice, în stratul profund al epidermului. Acesta suferă diviziuni și crește în țesutul conjunctiv subdiacent pentru a forma un **cilindru epitelial** care se alungește progresiv, constituind **primordiul firului de păr**. La capătul profund apare o acumulare de țesut conjunctiv condensat din care se formează **papila firului de păr** și proemină în masa epitelială a bulbului firului de păr. Celulele epiteliale de pe suprafața papilelor conjunctive reprezintă **matricea** viitorului fir de păr. Țesutul conjunctiv care înconjură bulbul formează ulterior structurile conjunctive ale foliculului pilos.

La suprafața foliculului pilos, în a XX-a săptămână, apar trei proiecții. Cea superioară se va diferenția într-un cordon solid care va crește spre hipoderm, va deveni glomerulat și va da naștere **glandelor sudoripare apocrine**. Cea mijlocie reprezintă **primordiul glandei sebacee**; celulele sale centrale suferă precoce o transformare lipidică. Protuberanța inferioară constituie inserția mușchiului erector al firului de păr pe sacul pilos.

În masa epitelială care formează primordiul pilos, apare un strat celular rapid keratinizant care se diferențiază în straturile **matricei, corticalei** și a **tecilor internă și externă** a rădăcinii. Tija firului de păr se alungește progresiv datorită multiplicării celulelor matricei de la vârful papilei și perforează vârful conului gol format de teaca Henle. Vârful firului de păr se deplasează ascendent, perforează epidermul și proemină la suprafața pielii.

La nivelul pielii glabre nu se vor dezvolta fire de păr. În mod similar, în cursul procesului de cicatrizare al plăgilor cutanate, uzual nu se vor forma noi foliculi piloși.

Dezvoltarea **unghiilor** începe în luna a III-a prin formarea, la nivelul porțiunii posterioare a falangelor terminale a unei arii plate, **aria ungheală primară**, care este înconjurată de un fald de piele. În regiunea ungheală, epiteliul prezintă 3 straturi: germinal, intermediar și superficial. În săptămâna a IX-a, din **patul ungheal** se dezvoltă o coloană de celule germinale și intermediare, penetrând dermul subdiacent și formând **matricea ungheală**. Masa propriu-zisă a unghiei este depusă în cursul lunii a V-a, fără participarea keratohalinei, în porțiunea patului ungheal din vecinătatea **șanțului ungheal proximal**. Aici, stratul bazal epidermic este transformat în **matrice ungheală** și celulele sale sunt penetrate de fibrile ale substanței onicogenice. Ele devin aplatizate, sunt strâns jonctionate între ele și dau naștere adevăratei **plăci ungheale**, în săptămâna a XIV-a. La început aceasta este subțire și conținută în întregime în epidermul ariei ungheale sau a patului ungheal. În mod gradat se va deplasa în direcție distală, acoperind în întregime patul ungheal începând cu cea de-a XX-a săptămână. Straturile epidermice care acoperă placa se vor descuama în final.

Dezvoltarea **glandelor sudoripare ecrine** urmează independent pe cea a părului. Primele primordii apar în timpul lunii a V-a la nivelul palmelor și plantelor, la nivelul suprafeței inferioare a degetelor. La început apar similare primordiilor piloase. O teacă epitelială, cu o îngroșare terminală crește în țesutul conjunctiv subdiacent. Dar, spre deosebire de firul de păr, țesutul conjunctiv înconjurător nu se condensează în jurul epiteliului. Teaca se alungește progresiv și devine cilindrică, porțiunea sa inferioară se

glomerulează sub formă de ghem. Începând cu luna a VII-a, se formează un lumen neregulat în porțiunea inferioară, care va constitui **porțiunea secretorie** sau **adenomerul**. De-a lungul viitorului **duct**, se dezvoltă un alt lumen care se va uni cu cel dintâi. La nivelul adenomerului, epitelul din jurul lumenului formează două straturi care se diferențiază într-un start extern de **elemente mioepiteliale** și un start intern de **celule glandulare**.

Repararea cutanată

Vindecarea epidermului lezat în cazul unei incizii sau dilacerări, are loc prin activitatea celulelor bazale din zonele marginale nelezate sau, în cazuri extensive, de către epitelul foliculilor piloși sau al glandelor sudoripare. Activitatea mitotică este maximă în primele 24 de ore după producerea leziunii. Leziunea este acoperită de o crustă care conține în porțiunea sa inferioară numeroase neutrofile. Sub crustă, migrează celulele bazale, cu o viteză de 0,5 mm/zi, începând din primele 8-18 ore după producerea leziunii, acoperind suprafața lezională. Urmează proliferarea și diferențierea în epiteliu stratificat, cu începutul procesului de keratinizare și de descumare. Odată cu celulele descumate, crusta este eliminată, de la periferie către centrul său.

În mod similar, în cazul unor dilacerări importante, celulele foliculilor piloși sau a glandelor sudoripare se divid și produc celule care ascensionează pentru a restabili continuitatea epidermului supradiacent. În cazul arsurilor de gradul III sau a abraziei extinse reepitelizarea este aproape imposibilă, fiind necesare **grefe cutanate**.

Repararea dermului implică înlăturarea fibrelor de collagen deteriorate, prin intervenția macrofagelor și ulterior proliferarea fibroblastică, cu producerea tuturor componentelor matricei extracelulare. Suturile cutanate reduc extensia ariei de reparare prin aducerea în strânsă proximitate a marginilor plăgii, minimalizând cicatricea ulterioară. Secțiunile chirurgicale, efectuate de-a lungul liniilor de clivaj, prezintă un traiect paralel cu cel al fibrelor de collagen, reducând extensia procesului de sinteză de collagen și reducând astfel mărimea cicatricei. În cazuri patologice, producerea

de collagen poate fi exagerată cu producerea de cicatrici reliefate, denumite cu termenul de **keloid**.

Capacitatea de regenerare este măsurată prin **indicele mitotic** (numărul celulelor în mitoză la 100 de celule) și prin **indicele de încorporare a TMT**, măsurat autohistoradiografic.

Capacitatea de regenerare este influențată de factorii de creștere (EGF, IGF I, II, STH), cât și de factorii inhibitori ai creșterii (**chalone**).



Fig. 10-1 Piele cu epiderm gros

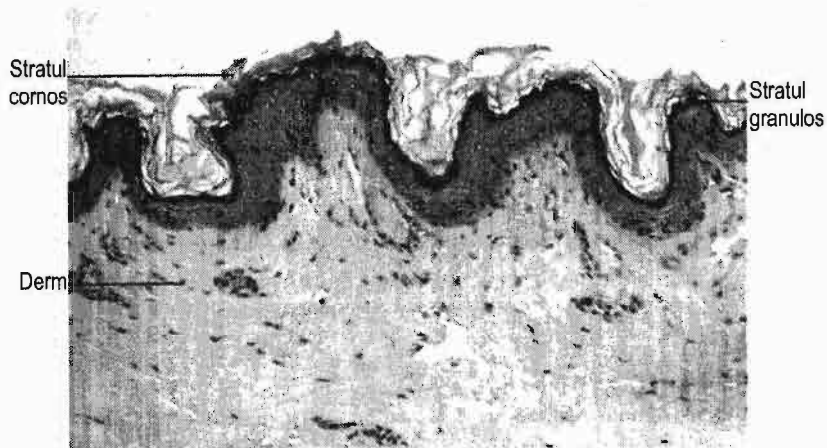


Fig. 10- 2 Piele cu epiderm subțire

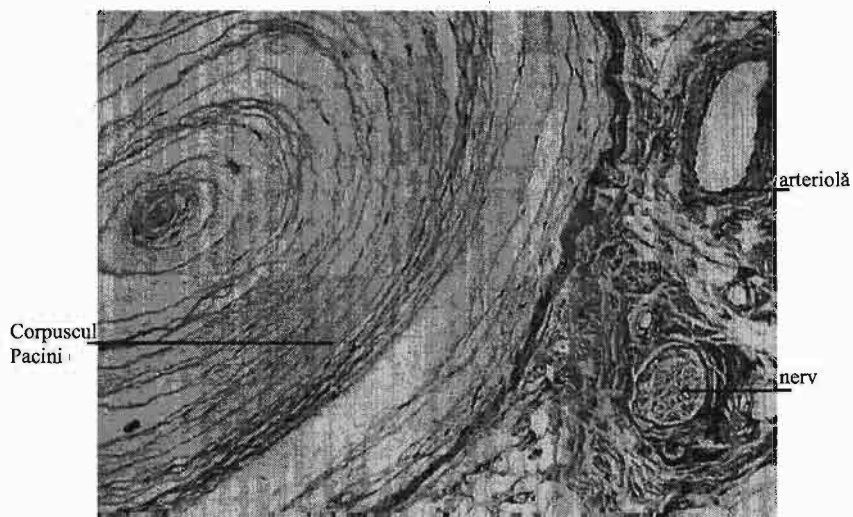


Fig. 10-3 Corpuscul Pacini



Fig. 10-4 Glandă sudoripară ecrină



Fig. 10-5 Glandă sebacee (inferior) atașată unui folicul pilos (superior)

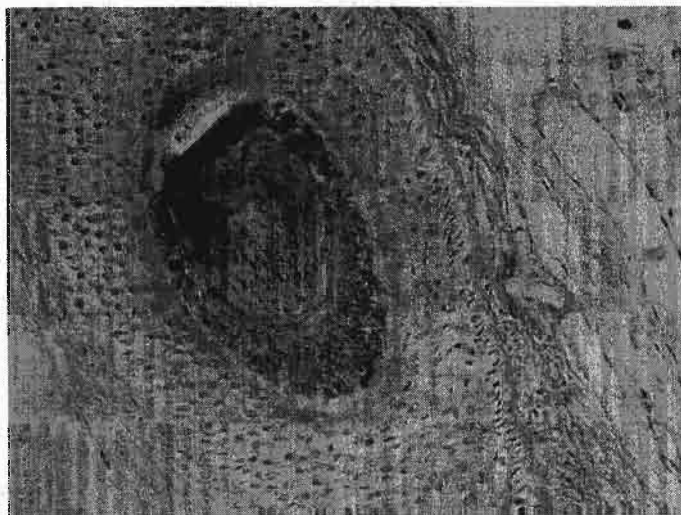


Fig. 10-6 Folicul pilos- incidență secțională transversală

ABREVIAR

α -SMA- actina α a mușchiului neted

A- adrenalină sau E-epinefrină

ABP- proteina de cuplare a androgenilor

Ac- anticorpi

ACE- enzima de conversie a Angiotensinei

Ach- acetilcolină

ACTH- hormonul corticotrop suprarenalian

ADH- hormon antidiuretic sau arginin vasotocina

ADN- acid dezoxiribonucleic

Ag ABO- antigenele de grup sanguin

Ag- antigene

Ag NOR- regiunile organizatorilor nucleolari

Ag-I- heterodimer aparținând superfamiliei receptorilor integrinici

AMP- adenozinmonofosfat

AMPc- adenzin monofosfat ciclic

ANH- hormonul natriuretic atrial

APUD- sistem de preluare și decarboxilare a aminelor

AQP- canale de apă sau aquaporine

ARN- acid ribonucleic

ARNm- acid dezoxiribonucleic mesager

ARNr- acid dezoxiribonuclei ribozomal

ATP- adenzintrifosfat

ATS- ateroscleroză

BAK- genă inductoare a apoptozei

BALT- țesutul limfoid atașat bronhiilor

bcl-2- proteină antiapoptotică

C- sistemul complement

CAM- moleculă de adeziune celulară

CC16- proteina celulelor Clara

CCK- colecistokinină

CD- markeri de diferențiere

cicline- markeri de proliferare

CIN- neoplazie cervicală intraepitelială

CK- citokeratină

CLIP- peptidul lobului intermediar hipofizar similar corticotropinei

CPI- cardiopatie ischemică

CRABP- proteina de cuplare celulară a acidului retinoic

CRBP- proteina celulară de cuplare a retinolului

CRH- hormon eliberator de corticotrop

DES- dietilstilbestrol

DHT- dihidro-testosteron

DIT- diiodtironină

DNES- sistemul neuro-endocrin difuz

DOPA- dihidroxifenilalanină

DPPC- dipalmitoil-fosfatidilcolina sau dipalmitoil-lecitina

E- estrogeni

E1- estronă

E2- estradiol

E ₂ DH-17 β-hidroxidehidrogenaza	HE- hematoxină-eozină
E ₂ R- receptori pentru estronă	HER-2/ <i>neu</i> - receptori structurali ai
EDRF- factor relaxant derivat din endotelii	factorilor de creștere corelat cu EGFR
EGF- factorul epidermic de creștere	HEV- venulă postcapilară cu endoteliu înalt
EGFR- receptor pentru factorul epidermic de creștere	HIOMT- hidroxi-indol- oximetiltransferaza
Egs/ celule K- Granulocitele stromale endometriale	HIV- virusul imunodeficienței umane
EMA- antigenul epitelial membranar	HLA-DR- antigene leucocitare umane de tip DR, unul din antigenele majore de clasă II
EPO- eritropoietină	hPL- hormon lactogen placentar uman
ER- receptori estrogenici	HPV- papilloma virusul uman
ERB-2- oncogenă	HTA- hipertensiune arterială
FGF- factor de creștere fibroblastic	ICSH- hormonul stimulator al celulelor interstițiale testiculare
FSH- hormonul foliculo-stimulant	IFN- interferon
G- glucide	Ig A- imunoglobulina A
GALT- țesutul limfoid atașat intestinului	Ig G- imunoglobulina G
G-CSF- factorul stimulator al coloniilor de granulocite	Ig M- imunoglobulina M
GHRF- factor eliberator de hormon de creștere sau FRH sau LRH	IgAs- imunoglobulina A secretorie
GIF- factor inhibitor al STH sau Somatostatin	IGF- factor de creștere insulin-like
GM-CSF- factorul stimulator al coloniilor de granulocite- monocite	IH- hormon inhibitor
GMPC- guanozin monofosfatul ciclic	IHC- imunohistochimie
Gn- gonadotropi	IL- interleukină
GnRH- hormon eliberator de gonadotropi	IM- infarct miocardic
hCG- hormonii coriali gonadotropici	ISH- hibridizare <i>in situ</i>
HCS- hormon lactogenic placentar promotor al creșterii	JEEP- peptid gastric inhibitor
HDL- lipoproteine cu densitate înaltă	Ki-67- marker de proliferare
	LAK- celule killer activate de limfokine
	LB- limfocit B
	LCR- lichid cefalo-rahidian
	LDL- lipoproteine cu densitate joasă
	LEE- limitantă elastică externă
	LEI- limitantă elastică internă
	LGL- limfocite granulare mari

LH- hormonul luteinizant
 LP- lipoproteine
 LPH- hormon lipotrop
 LT- limfocit T
 MALT- țesutul limfoid atașat
 mucoaselor
 MB- membrana bazală
 M-CSF- factorul stimulator al
 coloniilor de monocite
 ME- microscopie electronică
 MHC (Ag HLA)- molecule de
 histocompatibilitate
 MIF- factorul inhibitor Müllerian
 sau MIS- substanța inhibitorie
 mülleriana
 MIT-monoiodtironină
 Mm- musculara mucoasei
 MO- microscopie optică
 MSA- actină specific-musculară
 MSH-hormon melanocito-
 stimulant
 NA- noradrenalină sau NE-
 norepinefrină
 NAIP- proteina inhibitorie a
 apoptozei neurale
 NAT- N-acetil-transferază
 NCS- sistem canalicular nucleolar
 NSE- enolază neuron specifică
 OBP- proteine cuplante de
 odorante
 OGE- organe genitale externe
 OMI- inhibitorul maturării
 ovocitare
 P- progesteron
 PA- pol apical
 PALS- teacă limfatică
 periarterioară
 PAS- colorația cu acid periodic și
 reactiv Schiff
 PB- pol bazal
 PCNA- marker de proliferare

PDGF- factor de creștere derivat
 plachetar
 PG- prostaglandine
 PGI2- Prostaciclina
 PIH-hormon inhibitor al
 Prolactinei
 PMN- polimorfonucleare
 PNMT- fenil-etanolamin-N-metil
 transferaza
 POD- zi postovulatorie
 POMC- proopiomelanocortina
 PP 14- proteina placentară 14
 PP- Polipeptidul pancreatic
 PR- poliribozomi
 PR- receptori progesteronici
 PRH-hormonul eliberator de
 Prolactină
 Prl- prolactină
 PSA- antigenul specific prostatic
 PTH- parathormon
 R- receptor
 R- ribozomi
 REN- reticol endoplasmatic neted
 RER- reticol endoplasmatic rugos
 RH- hormon eliberator
 RL- ribozomi liberi
 SEM- microscopie electronică de
 scanning
 SFM- sistemul fagocitar
 mononuclear
 SIL- leziune scuamoasă
 intraepitelială
 SIS- sistemul imun cutanat
 SMA- actina mușchiului neted
 SN- sistem nervos
 SNC- sistem nervos central
 SNV- sistem nervos vegetativ
 SP- proteine de surfactant
 SRH- hormonul eliberator de STH
 sau GRF sau GHRH

SRY- gena care determină sexul gonadal
STH- hormonul de creștere
T3- triiodotironină
T4- tiroxină
TAG 72.3- glicoproteină cu greutate moleculară mare mucin-like, marker al ovulației
TcR- receptorul celulei T
TDF- factorul determinant testicular
TDLU- unitatea terminală ductulo-lobulară
Tdt- deoxinucleotidtransferaza terminală
TEM- microscopie electronică de transmisie

TGF- factor transformant de creștere
Th- limfocit T helper
TMT- timidină tritiată
TNF α - factorul α de necroză tumorală
TPA- activator al plasminogenului tisular
TPO- trombopoietina
TRH- hormon eliberator de TSH sau TRF
Ts- limfocit T supresor
TSH- hormonul tiro-stimulant
UV- radiații ultraviolete
VDR- receptorul vitaminei D
VIP- peptid vasoactiv intestinal
VLDL- lipoproteine cu densitate foarte joasă

BIBLIOGRAFIE

1. Amălinei C., *Anatomia și fiziologia tegumentului*, pg. 11-65, în: *Dermatologie clinică și venerologie*, Gheucă-Solovăstru L., Ed. Junimea, Iași 2003.
2. Amălinei C., Balan R., Cotuțiu C.; *Histology-microscopic diagnosis of organs*, Ed. Cantes, Iași, România, 2000.
3. Bădescu A., Amălinei C., Cărunțu I., Floarea Strat A. Luca I. C., Zamfir C., Bădescu M. E.; *Organe și sisteme-curs de Histologie*, Ed. Ankarom, Iași, România, 1998.
4. Bădescu A., Amălinei C., Stratone C., Bădescu M.E.; *Histology*, Ed. BIT, Iași, 2001.
5. Băniță M., Pisoschi C., Mogoantă L.; *Immunohistochemical evaluation of two molecules from tight junctions during the evolution of normal human placenta*; J Med Biochem, 3 (1); 65-72, 1999.
6. Bonkhoff H. *Analytical molecular pathology of epithelial-stromal interactions in the normal and neoplastic prostate*, *Analyt Quant Cytol Histol*, 20: 437-442, 1998.
7. Bonkoff H., Ramberger K.; *Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal prostatic growth, a stem cell model*; *Prostate*, 28: 98-106, 1996.
8. Burkitt H. G., Young B., Heath J. W., Deakin P. J.; *Wheater's Functional Histology-a text and atlas*, Ed. Churchill Livingstone, New York, U.S.A., 1995.
9. Burkitt H. George, Young Barbara, Heath John W., Deakin Philip J.: *Wheater's Functional Histology – a Text and Colour Atlas*, Churchill Livingstone, New York, USA, 1995.
10. Dara E., Walker-Combrouze F., Benifla J. L., Henin D., Feldmann G., Madelenat P., Scoazec J. Y; *E-cadherin and CD44 expression in cervical intraepithelial neoplasia, comparison between HIV-positive and HIV-negative women*

- and correlation with HPV status*; Gynecol Oncol, 76; 56-62, 2000.
11. Fawcett D. W., Bloom W.; *A textbook of Histology*, Ed. Chapman & Hall, New York, U.S.A., 1994.
 12. Gartner P.Leslie, Hiatt L. James, Strum M. Judy; *Cell Biology and Histology*, third edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 1998.
 13. Gartner P. L., Hiatt L. J., Strum M. J.; *Cell Biology and Histology*, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998.
 14. Johnson E. Kurt; *Histology and Cell Biology*, Second Edition, National Medical Series from Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1991.
 15. Junqueira L. C., Carneiro J., Kelley O. R.; *Basic Histology*, Ed. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, U.S.A., 1995.
 16. Kuhnel Wolfgang; *Atlas de Poche D'Histologie*, 2e edition francaise, Medecine-Sciences Flammarion, France, 1997.
 17. Kurman R.J. (ed.); *Blaustein's pathology of the female genital tract*, fifth edition, Springer, New York, 2002.
 18. McGee O'D. J., Isaacson P.G., Wright N.A.; *Oxford Textbook of Pathology*, Oxford University Press, New York, USA, 1992.
 19. Poirier J., Ribadeau-Dumas J. L., Catala M., Gherardi R. K., Bernaudin J. F.; *Histologie moléculaire*, Ed. Masson, Paris, France, 1997.
 20. Raica M. Iacoliev M., Alexa A., Mederle O., Sârb S.; *Histologie medicală*, Ed. Mirton, Timișoara, 1997.
 21. Ross H. M., Kaye G. I., Pawlina W.; *Histology-a text and atlas*, fourth edition, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 2003.
 22. Ross H. M., Romrell J. L., Kaye J. G.; *Histology-a text and atlas*, third edition, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.
 23. Stevens A., Lowe J.; *Human Histology*, third edition, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.

